

VERGLEICHENDE KLINISCHE UND EXPERIMENTELLE UNTERSUCHUNGEN

ÜBER DIE LOKALANAESTHETICA

BAYCAIN, HOSTACAIN UND SCANDICAIN

von

ECKHARD GIELISCH

1965

Aus der chirurgischen Abteilung (Leiter: Prof. Dr. Dr.
Th. Kirsch) der Klinik und Poliklinik für Zahn-, Mund-
und Kieferkrankheiten (Dir.: Prof. Dr. F. Jung) der Jo-
hannes-Gutenberg-Universität zu Mainz.

Vergleichende klinische und experimentelle
Untersuchungen über die Lokalanaesthetica
Baycain, Hostacain und Scandicain.

Inaugural - Dissertation

zur

Erlangung der Würde eines Doktors der Zahnheilkunde der
hohen Medizinischen Fakultät
der Johannes-Gutenberg-Universität zu Mainz.

Vorgelegt von

Zahnarzt Eckhard Gielisch
aus Mainz



Mainz

1963

Dekan Professor Dr. Thomsen
Referent Professor Dr. Dr. Haym
Correferent Professor Dr. Dr. Herrmann

2.2. 1965



Inhaltsverzeichnis:

Einleitung	Seite 1 - 3
Teil I	Seite 4 - 27
Die Präparate Baycain, Hostacain und Scandicain in der wissenschaftlichen Literatur	
Teil II	Seite 28 - 52
Eigene Untersuchungen und kritische Wertung der Er- gebnisse	
1.) Vergleichende klinische Untersuchungen	Seite 29
2.) Vergleichende experimen- telle Untersuchungen an der Unterarmquaddel	Seite 41
3.) Vergleichende experimen- telle Untersuchungen an der Meerschweinchen - quaddel	Seite 46
Zusammenfassung	Seite 53
Literaturverzeichnis	

Einleitung

Mit der Entdeckung des Novokains durch Einhorn im Jahre 1905 und dessen Einführung in die Praxis der lokalen Betäubung durch Braun H. hat die lokale Anaesthesie in vielen Bereichen der Medizin, insbesondere aber in der Zahnmedizin, größte Bedeutung erlangt. Bei der Suche nach den Möglichkeiten, die Toxizität und Wirkungsdauer zu beeinflussen, war es wieder Braun H., der das Adrenalin, 1904 synthetisch hergestellt, dem Novocain zusetzte. Seit dieser Zeit sind die Bemühungen, noch bessere lokalanaesthetische Mittel zu finden, nicht abgerissen. Die Beeinflussung des Kreislaufes durch Adrenalin hat auch immer wieder Anlaß zur Suche und Erprobung neuer gefäßkontrahierender Zusätze gegeben.

Die Technik und die Mittel der Lokalanaesthesie wurden so weit entwickelt, daß sie nur noch wenige Wünsche offen lassen. Herrmann M. (27) schreibt: "Die örtlichen Betäubungsarten haben nach wesentlicher Verbesserung der pharmakologischen Eigenschaften der zu injizierenden Mittel und nach Vervollkommnung der Injektionsmethodik ihre einfache, sichere und ungefährliche Wirkungsweise unter Beweis gestellt. Im Laufe der letzten Zeit ist die Injektionstechnik im Gebiet des Zahn-, Mund- und Kieferbereiches so hervorragend ausgebaut und auf eine solche Höhe der operativen Kunst geführt worden, daß man beinahe für alle Fälle in der ambulanten Praxis mit der lokalen Betäubung eine ausreichende Schmerzausschaltung gewährleisten kann." Das Anwendungsgebiet der allgemeinen Betäubung hat in der zahnärztlichen Praxis eine erhebliche Einschränkung erfahren. Herrmann M. (27) schreibt dazu, daß in der konservierenden Zahnheilkunde die allgemeine Betäubung nur bei ungebärdigen und unbelehrbaren Kindern und bei Geisteskranken in Frage kommt. Darüber hinaus sind Allgemeinbetäubungen in Form von Kurz- oder Rauschnarkosen für chirurgische Maßnahmen (Spaltungen) bei Abszeß-

bildungen und bei sich im Kiefer- und Gesichtsbereich ausbreitenden Phlegmonen nicht zu umgehen. Es ist selbstverständlich, daß auch für kleinste Eingriffe, die in allgemeiner Betäubung durchgeführt werden, die Vorschriften und Voraussetzungen für die Durchführung einer allgemeinen Betäubung beachtet werden müssen, z. B. Untersuchung auf Narkosefähigkeit, Vorbereitung für die Narkose, geeignetes Hilfspersonal, Narkosehilfsbestecke, Möglichkeit postnarkotischer Behandlung usw.. Soweit die Ansichten von Herrmann M. (29). Andere Autoren geben der Allgemeinbetäubung bei zahnärztlichen Eingriffen mehr Raum und beziehen sich vor allem auf den psycheschonenden Effekt bei der Allgemeinbetäubung. Weiter soll in diesem Rahmen auf die Frage - Allgemeinbetäubung oder Lokalanästhesie - nicht eingegangen werden. Unbestritten ist wohl jedoch die Forderung von Herrmann M. (27), keine Gefälligkeitsnarkosen vorzunehmen.

In der vorliegenden Arbeit sollen nun drei neuere Lokalanästhetika in ihrer handelsüblichen Zusammensetzung untersucht werden. Im Teil I der Arbeit wird auf die gefäßkontraahierenden Zusätze einerseits und auf die Grundkörper der Anästhesielösungen andererseits eingegangen. Die damit in Zusammenhang stehenden Probleme der Toxizität und der anästhesierenden Wirkung werden erörtert. Erfahrungsberichte aus der Praxis werden ebenfalls zitiert, um ein möglichst umfangreiches Bild zu erhalten.

Im Teil II der Arbeit wird über die eigenen Untersuchungen berichtet. Es sollen die für die zahnärztliche Praxis besonders interessierenden Werte für den Anästhesieeintritt, die Anästhesiedauer, die Anästhesieausbreitung und für die Ausdehnung der Anämie ermittelt und gegenübergestellt werden. Ebenso wird versucht, die Wirkung der Lokalanästhesielösungen auf das Allgemeinbefinden der Patienten, speziell auf Blutdruck- und Pulsfrequenz, zu beobachten. Die am Patienten gemachten Beobachtungen werden unter Bedingungen durchgeführt, die denjenigen einer zahnärztlichen Praxis ähnlich sind.

Neben den klinischen Untersuchungen werden Versuche an Unterarm- und Meerschweinchenquaddeln vorgenommen, die Aufschluß über Anästhesieausbreitung, Anästhesiedauer und Anämieausdehnung geben sollen.

Teil I.

Die zum Vergleich vorliegenden Lokalanaesthetica haben ohne Ausnahme als gefäßkontrahierende Zusätze Adrenalin oder Noradrenalin und in einem Falle eine Kombination beider Pharmaca. Das Adrenalin ist ein Brenzkatechinderivat. Es wird in dem Nebennierenmark synthetisiert und bei Bedarf in die Blutbahn abgegeben. Sein Angriffspunkt liegt in den Rezeptorstellen, d. h. peripher der Nervenendigungen. Das Adrenalin gehört zur Gruppe der Sympathicomimetica. Adrenalin verursacht eine sehr starke Vasokonstriktion, die sowohl die Arterien wie die Kapillaren und die Venen betrifft. Am isolierten Herz kommt es durch Adrenalin zu einer Erhöhung der Frequenz und zu einer Erhöhung des Minutenvolumens. Die Coronargefäße werden erweitert und der Sauerstoffverbrauch erhöht. Das Adrenalin erhöht außerdem die Erregbarkeit der Kammern, so daß es gehäuft zu Extrasystolen kommt. Für die Betrachtung unserer Frage ist die Wirkung kleiner und kleinster Dosen von Adrenalin wichtig. Möller K. O. (35) gibt an (Seite 357), daß die intravenöse Injektion von 0,001 bis 0,002 mg bereits eine Blutdruckwirkung aufweist und eine Dosis von 0,05 mg bereits eine ausgesprochene Blutdrucksteigerung zur Folge haben kann. Die Reaktion auf kleine Adrenalin Dosen besteht in einer Erhöhung des Herzminutenvolumens ohne nennenswerte Erhöhung des mittleren Blutdruckes. Die Ursache ist in der Kontraktion der Gefäße der Blutdepots unter gleichzeitiger Erhöhung des venösen Zustromes zum Herzen zu suchen. Daß es zu keiner Änderung des mittleren Blutdruckes kommt, bedeutet, daß der periphere Widerstand vermindert sein muß. In der Tat werden Gefäße in arbeitenden Muskeln durch Adrenalin nicht beeinflußt. Außerdem kommt es bei nicht zu hohen Dosen und bei gesunden Kreislaufverhältnissen zu kompensatorischen Blutdruckregulierungen über die nervöse Steuerung des Kreislaufes mit Hilfe der Blutdruckzügler. Euler und Liljestrand (12) fanden nach Injektion von 0,7 mg (subcutan) eine beträchtliche Erhöhung des Minutenvolumens (ca. 80 %) bei geringer Frequenzsteigerung. Der systolische Blutdruck steigt etwas, während der diastolische Blutdruck fällt. Der mittlere Blutdruck blieb bei diesen Versuchen fast gleich.

Das 1 - Noradrenalin gehört ebenfalls zur Adrenalingruppe und ist ebenso wie dieses ein Brenzkatechinderivat mit zwei phenolischen OH-Gruppen, am Ring in 3,4 - Stellung. Wie das Adrenalin kommt es natürlicherweise in dem Nebennierenmark vor. Möller (S. 361) gibt das Verhältnis zwischen Noradrenalin und Adrenalin in den Nebennieren mit ca. 1 : 3 bis 1 : 4 an. Die Wirkung des Noradrenalins ist der Adrenalinwirkung ähnlich, unterscheidet sich jedoch in wesentlichen Punkten von diesem. Mit Ausnahme der Coronargefäße werden alle Gefäße kontrahiert. Noradrenalin bewirkt eine Blutdrucksteigerung, ohne das Minutenvolumen zu beeinflussen, lediglich durch die Erhöhung des peripheren Widerstandes. Im Gegensatz zu Adrenalin, das durch direkte Wirkung auf das Herz die Frequenz erhöht, kommt es durch Noradrenalin in größeren Dosen zur Bradykardie. Die blutzuckersteigernde Wirkung von Noradrenalin ist ca. zwanzigmal schwächer, als diejenige von Adrenalin. Nach Eichholz (11) ist Adrenalin in der Lage, trotz Erweiterung der Coronargefäße Angina pectoris Anfälle oder zumindest stenokardische Beschwerden zu provozieren, da das Herz unter Adrenalinwirkung einen erhöhten Sauerstoffbedarf besitzt.

Die Frage, ob nun Adrenalin oder Noradrenalin als Zusatz zu den Lokalanaesthetica zu benutzen ist, wurde wiederholt durch verschiedene Autoren untersucht. Die oben geschilderten Wirkungen des Adrenalins auf Kreislauf, Herz und Blutzucker veranlaßte die Autoren immer wieder, vor der unbedenklichen Anwendung des Adrenalins zu warnen. Das Noradrenalin bewirkt eine geringere Kreislaufbelastung, allerdings auch eine geringere Anämie im Operationsgebiet. Andreas M. (2) fordert in seiner Arbeit über die Anwendung der beiden gefäßkontrahierenden Zusätze - Adrenalin und Noradrenalin -, das Indikationsgebiet des Noradrenalins auf die Patientengruppe mit klimakterisch-zirkulatorischen Umstellungsbelastungen und mit der allgemeingehaltenen Diagnose "vegetative Dystonie" zu erweitern. Hinter der Diagnose "vegetative Dystonie" verbergen sich nach seiner Meinung oft Psychosen

und Neurosen, sowie neurasthenische Zustände, die einen nicht unwesentlichen Anteil unserer Injektionszwischenfälle ausmachen. Landois-Rosemann (34) beschreiben, daß bei psychisch-alterierenden Vorgängen ein Anstieg des Adrenalinpiegels im Blut erfolgt. Kommt jetzt eine Adrenalinapplikation hinzu, so kann es dabei zu einer starken Belastung des Kreislaufes kommen.

Neben den typischen adrenergischen Reaktionen, die auf die submucöse Injektion eines adrenalinhaltigen Präparates, insbesondere bei adrenalin-empfindlichen Personen, erfolgen und sich in geringgradigen Blutdruckerhöhungen, Pulsbeschleunigung und Blässe äußern, ist nach Adler P. und Kocsar L. (1) "für die Mehrzahl der Zwischenfälle der örtlichen Betäubung in der zahnärztlichen Praxis (dürfte) die inverse Blutdruckreaktion auf Adrenalin und die Verstärkung der blutdrucksenkenden Adrenalinwirkung durch das Lokalanästhetikum verantwortlich (sein)". Auf intravenöse Adrenalingaben zeigt die Blutdruckkurve bei Laboratoriumstieren im Anschluß an eine Erhöhung des Blutdruckes eine wahrscheinlich gegenregulatorisch bedingte Senkung des Blutdruckes. Adler und Kocsar untersuchten in einer interessanten Arbeit, wie sich der Blutdruckeffekt verschiedener neuerer Lokalanästhetica mit der blutdrucksenkenden Phase des Adrenalins kombiniert. Die Versuche wurden an Hunden durchgeführt. Die Blutdruckeffekte der Lokalanästhetica (Oxyprocain, Chlorprocain, Xylocain, Hostacain, Falicain) wurden geprüft. Zum anderen wurden die Pharmaca während des sich senkenden Blutdruckkurvenschenkels nach vorangegangener Adrenalininjektion verabreicht. Die Autoren fanden, daß alle untersuchten Mittel einen annähernd gleichen depressorischen Effekt aufweisen. Lediglich das Falicain zeigte eine wesentlich stärkere Blutdrucksenkung. Der blutdrucksenkende Effekt des Hostacains und des Xylocains war größer als der des Procains (verwendet wurden äquimolare Lösungen). Die auf die vorangegangene Adrenalininjektion erfolgte Injektion der Lokalanästhetica zeigte in allen Fällen einen vergrößerten und verlängerten depressorischen Effekt des Adrenalins. Bei der

Wirkung handelt es sich weder um eine Summation noch um eine Potenzierung. Der Effekt ist geringer als eine Summation erwarten läßt. Die Autoren kommen zu dem Schluß, daß durch die Möglichkeit, geringer konzentrierte Lösungen der neuen Lokalanaesthetica infolge ihrer größeren Wirksamkeit zu verwenden, die stärkere depressorische Wirkung derselben gegenüber dem Procain ausgeglichen wird. Die hochwirksamen Präparate schneiden sogar günstiger ab (Xylocain, Hostacain). Die gleichen Autoren untersuchten auch die kombinierte Wirkung des Noradrenalins und einiger neuer Lokalanaesthetica nach der gleichen Versuchsanordnung (33). Nach übereinstimmenden Berichten aus der Literatur macht das Noradrenalin unter allen Umständen nur eine Blutdruckerhöhung, jedoch nie eine Blutdrucksenkung, es fehlt also die depressorische Phase. Adler und Kocsar haben in ihren Untersuchungen allerdings beweisen können, daß unter speziellen Bedingungen auch das Noradrenalin den depressorischen Blutdruckeffekt anderer Pharmaca verstärken kann (S. 332). Die Autoren empfehlen trotzdem die Anwendung des Noradrenalins in der zahnärztlichen Praxis. Sie schreiben: "Das Noradrenalin bewirkt nämlich eine länger anhaltende Blutdruckerhöhung als das Adrenalin (in gleicher Dosierung); in der zahnärztlichen Lokalanaesthesie wird es indessen in einer etwas höheren Dosierung als das Adrenalin angewandt. Nun werden in der Praxis Lokalanaestheticum und Vasoconstringens zugleich injiziert. Schwankungen in der Resorption und im Abtransport können gelegentlich minimale Zeitunterschiede in den generellen Effekten dieser Pharmaca bewirken, welche eine Kombination des depressorischen Blutdruckeffektes des örtlichen Betäubungsmittels mit der negativen Phase der Adrenalinwirkung ermöglichen. Da der Effekt des Noradrenalins von längerer Dauer ist, ist die Wahrscheinlichkeit einer gleichartigen (zeitgebundenen) Kombination der negativen (depressorischen) Effekte sehr viel geringer, praktisch wohl Null".

Eingehend hat sich auch Harnisch H. (22) mit der Frage der gefäßkontrahierenden Zusätze befaßt. Er hat auf Grund

der guten pharmakologischen Eigenschaften das Noradrenalin näher untersucht. Durch Quaddelversuche am menschlichen Unterarm sowie am Meerschweinchen wurde festgestellt, daß die Dauer und Wirkung der handelsüblichen Novocain-1-Arterenol-Lösung zwischen Novocain-Suprarenin und Novocain-Corbasil liegt. Ebenso verhält es sich mit Dauer und Ausdehnung der Anämie. Die Toxicitätsuntersuchungen an weißen Mäusen zeigten, daß das Suprarenin bei subcutaner Applikation doppelt so toxisch wie 1-Arterenol und bei intravenöser Injektion zweieinhalbmal so toxisch ist. Auch die submucösen Injektionen im Maul von Kaninchen zeigten deutlich, daß 1-Arterenol ungiftiger ist als eine entsprechende Anästhesie-Lösung mit Suprareninzusatz.

In einer Zusammenfassung über den Stand der Lokalanästhesie in der Zahnheilkunde beschäftigt sich Tschamer H. (45) auch mit einer Wertung der verschiedenen gefäßkontrahierenden Zusätze. Er sieht die Vorteile des Adrenalins in einer in kürzester Zeit bewirkten und langanhaltenden Anämie des Operationsfeldes und in der Möglichkeit, mit relativ geringen Dosen eines Lokalanästheticums auszukommen. Als einen Nachteil des Adrenalins, bezogen auf die lokale Wirkung, gibt Tschamer die starke reaktive Hyperämie beim Adrenalin an. Mit einer zweiten Hyperämisierungswelle ist nach seiner Meinung noch nach etwa zwölf Stunden zu rechnen. In der aus der Arbeit wiedergegebenen Tabelle werden verschiedene Vasokonstringentien verglichen und der Autor kommt zu dem Schluß, daß kein Ersatzmittel des Adrenalins dessen positive Eigenschaften erreicht, während die negativen Eigenschaften mehr oder weniger auszuschalten sind.

	Vasokonstr. Wirkung	Anämie	Reakt. Hyperämie	Kreisl. Wirkung	Anästhesie- dauer
Adrenalin	+++	+++	+++	+++	+++
Corbasil	++	++	+	+	++
Nor- adrenalin	+++ -	+++ -	+ -	+	++
A 40 ⁺	+++	++	+ -	-	+
NNH ⁺⁺	++	++	+	+	++
Vasopressin Meropitan	++	++	-	+	+
Adrenalon	++	++	-	-	+
Privin	++ -	+	-	-	+

Kontraindikationen

Adrenalin: Herzleiden (wie: dekompensierte Herzviten, Zustand nach Herzinfarkten, Arrhythmia absoluta) Hypertonie, Nephropathien, Tyreotoxikosen, Diabetes mellitus

Corbasil: Morbus Basedow

Nor-
adrenalin: Renale Hypertonie

A 40:

NNH:

Vasopressin

Meropitan: Schwere Nierenleiden, Schwangerschaftsnieren, Angina pectoris

Adrenalon:

Privin:

⁺A 40: Adrenalinabkömmling (die Seitenkette des Adrenalins ist durch einen Ring ersetzt)

⁺⁺NNH: Nebennierenhormon (Kombination von Adrenalin und Noradrenalin)

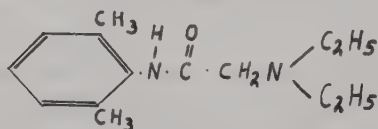
Die bedeutende Anzahl lokalanästhetischer Mittel, die entwickelt wurden und in den Handel kamen, veranlaßte Hattemer (25), eine grobschematische Einteilung der Lokalanästhetica vorzunehmen. Er teilt sie folgendermaßen ein:

- 1) Ein ringförmig gebauter Körper; aus einem einfachen Ring oder aus einem zusammengesetzten Ringsystem bestehend.
- 2) Eine an diesem Ring hängende aliphatische Seitenkette, die am Ende eine Aminogruppe trägt.

Die Seitenkette kann auf drei verschiedene Arten zustande kommen.

- a) Esterbildung
 -) Paraaminobenzoesäureester
 -) Paraaminosalicylsäureester
- b) Säureamidbindung
- c) Anilinderivate

Die in dieser Arbeit zu vergleichenden Mittel sind alle Anilinderivate. Alle Mittel lassen sich auf eine gemeinsame Grundformel zurückführen und unterscheiden sich nur durch die Art der Substitution am Ring oder an der Seitenkette. Diese Gruppe geht auf das Lidocain (Xylocain, WZ) zurück. Das Lidocain wurde 1943 von Löfgren synthetisiert.



Lidocain

Das Lidocain durchbrach die bis zu diesem Zeitpunkt bestehende Vorherrschaft des Novocains in der zahnärztlichen Praxis, weil es erwiesenermaßen eine stärkere anästhesierende Wirkung, einen schnelleren Wirkungseintritt und eine längere Wirkungsdauer als das Novocain besaß. Der Erfolg dieses neuen Mittels der Lokalanästhesie war indessen nicht ganz ungetrübt, denn für eine stärkere anästhesierende Wirkung

mußte eine vergrößerte Toxicität in Kauf genommen werden. Die Bedeutung der Toxicität wird von verschiedenen Autoren immer wieder sehr stark betont. An erster Stelle bei dieser Frage stehen die Resorptionsverhältnisse im Bereich der Mundschleimhaut, die mit ihrem außerordentlichen Gefäßreichtum die Resorption stark begünstigt. Holler W. (31) glaubt, aus seinen Untersuchungen entnehmen zu können, daß die Resorptionsverhältnisse des Mund- und Kieferbereiches auf der Grenze der intramuskulären zur intravenösen Applikation liegen. Auch Harnisch (21) kommt zu den gleichen Ergebnissen. Schön F. (40) hat auf einen wesentlichen Gesichtspunkt hingewiesen: "Bei der Beurteilung der Toxicität eines Anästheticums, daß im Kopfbereich appliziert wird, steht nicht so sehr die vermehrte Durchblutung mit ihrer raschen Resorption im Vordergrund, sondern weitmehr die Tatsache, daß sich auch die depressorischen Kreislaufreflexzentren im Carotissinusgebiet, im Aortenbogen, in der Mundschleimhaut und im Tonsillenbereich einschalten." Der Autor, der allem Anschein nach weniger die Reflexzentren als die von ihm erwähnten Rezeptorenfelder meint, leitet daraus das Recht ab, von einer gewissen Überempfindlichkeit im Kopf-Halsbereich zu sprechen.

Es muß also wohl größte Aufmerksamkeit bei der Verwendung der im Vergleich zu den in der allgemeinen Chirurgie verwendeten Anesthesielösungen hochkonzentrierten Anästhetica der Zahnheilkunde auf die möglichen toxischen Schädigungen gerichtet werden. So ist es auch nicht verwunderlich, wenn immer wieder Untersuchungen der Toxicität der Lokalanästhetica vorgenommen werden. Die Toxicität des Xylocains (Lidocain) wurde von Harnisch H. (20) untersucht. An Versuchen mit weißen Mäusen wurde für Novocain 2 % eine DL 50 von 0,47 g/Kg und für Xylocain 2 % eine DL 50 von 0,23 g/Kg bei subcutaner Applikation gefunden. Die akute Toxicität des Xylocains ist etwa doppelt so groß wie die des Novocains. Der Unterschied wird größer, wenn man die chronische Toxicität beider Mittel vergleicht. Sie ist ein Maß für die

Entgiftungsgeschwindigkeit eines Mittels. Marnisch gibt an, daß die Dauerinfusion in die Ohrvene des Kaninchens einer Dosis von 0,5 mg Xylocain pro kg Körpergewicht und pro Minute über Stunden vertragen wird. Die Dosis für zeitlose Dauerinfusion des Novocains beträgt nach Schaumann (42) 2 mg/kg/min.. Keinesfalls darf man sich aber allein auf die absolute Toxicität eines Mittels verlassen. Zur Beurteilung ist die Betrachtung der relativen Toxicität von Wichtigkeit. Die relative Toxicität errechnet sich aus der absoluten Toxicität eines Mittels und aus der anästhesierenden Wirkung. Nach übereinstimmender Meinung in der Literatur ist das Xylocain, beachtet man diese relative Toxicität, dem Novocain überlegen. Holler (31) untersuchte die Toxicität beider Mittel und kam auf Grund der Tatsache, daß die anästhesierende Wirkung des Xylocains dreimal so groß wie die des Novocains ist, zu dem Ergebnis, daß die relative Toxicität noch günstiger ist als die des Novocains. Die Werte für die anästhesierende Wirkung eines Anästheticums sind jedoch ebensowenig wie die Werte für die Toxicität absolut und völlig objektiv. Bei der Bestimmung der anästhesierenden Wirkung sind verschiedene Untersuchungsmethoden bekannt. Die Untersuchung kann an Quaddeln, an der Cornea, an der Froschhaut und am isolierten Nerven vorgenommen werden. Getestet werden können Wiederkehr der Schmerzempfindung, Tastempfindung usw.. Daraus erhellt sich, daß die gefundenen Werte nicht ohne weiteres untereinander verglichen werden können. Die Untersuchung der Toxicität ergibt ebenso unterschiedliche Werte, die aus unterschiedlichen Versuchsanordnungen, Tiermaterial und Auswertungsarten der Ergebnisse resultieren.

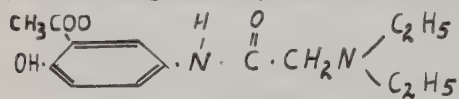
Für die Toxicität eines Mittels ist nun nicht zuletzt auch der Zusatz an Vasokonstringentien von Bedeutung. Braun (7) stellte für Cocain eine Toxicitätsminderung bei subcutaner Injektion fest, nachdem er dem Cocain Suprarenin zugesetzt hatte. Durch die starke Gefäßkontraktion wurde die Resorption verlangsamt. In neuerer Zeit wurden die Zusammenhänge

zwischen Toxicität und gefäßkontrahierendem Zusatz von Harnisch (21) und Holler (31) untersucht. Harnisch fand, daß bei subcutaner Injektion unter die Rückenhaut weißer Mäuse die Toxicität des Gemisches Novocain 4 % + Suprarenin deutlich größer ist als die des Novocains ohne Zusatz. Versuche mit Meerschweinchen und Ratten zeigten dieselben Ergebnisse. Das Suprarenin ist eindeutig der Träger der Toxicitätssteigerung. Praktisch wird dieser Nachteil sicherlich zum großen Teil durch die Steigerung der Anämie, größere Anästhesietiefe und geringere Mengen an Anästhesielösung wieder ausgeglichen. Hollers Untersuchungen ergaben ebenfalls eine Steigerung der Toxicität bei Adrenalinzusätzen. Auch Corbasil und Noradrenalin steigern die Toxicität. Holler konnte bei seinen Arbeiten feststellen, daß die Steigerung der Toxicität abhängig vom Applikationsort ist, und daß die Steigerung der Toxicität bei einer Applikationsart nicht gleichmäßig, ja nicht einmal regelmäßig mit der Erhöhung des Adrenalinzusatzes einhergeht. So ist z. B. die Toxicitätssteigerung des Novocains bei steigenden Adrenalin-konzentrationen erheblich größer als die Zunahme der Toxicität beim Xylocain. Mit einem Zusatz von 1 : 20000 Adrenalin ist Novocain bei intraperitonealer Applikation toxischer als das Xylocain und bei intravenöser Applikation gleichtoxisch. Wahrscheinlich ist die Ursache für dieses Verhalten die vasodilatatorische Wirkung des Novocains.

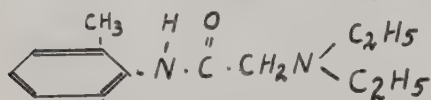
Im weiteren soll auf die zu untersuchenden Lokalanästhetica eingegangen werden.

Das Hostacain ist ein Lokalanästheticum, das von den Farbwerken Hoechst synthetisiert worden ist. 1953 berichteten Ther und Harnisch H. (44) erstmalig über klinische und experimentelle Untersuchungen des Hostacains. Das Hostacain (Hydrochlorid des n - Butylamino-Essigsäure-2-Methyl-6-Chloranilids) ist eine Weiterentwicklung der Nirvaninkörper und steht dem Lidocain nahe. Das Nirvanin wurde von Einhorn und Oppenheimer vor 60 Jahren synthetisiert, konnte sich jedoch wegen seiner lokalen Unverträglichkeit nicht für die

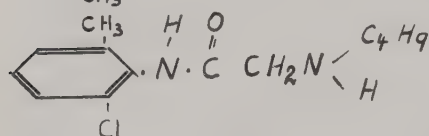
lokale Anästhesie durchsetzen. Das Novocain hatte sich als Lokalanästheticum mit großer therapeutischer Breite zu behaupten begonnen. Für das Lidocain ist durch Wood und McMahon (49) sichergestellt, daß es nicht im Körper zerlegt wird.



Nirvanin



Lidocain



Hostacain

Ther und Harnisch haben Versuche in vitro angestellt, um die Spaltungsgeschwindigkeit des Hostacains zu ermitteln, nachdem Harnuntersuchungen den Nachweis erbrachten, daß Hostacain im Unterschied zu Lidocain rasch im Organismus gespalten wird. Die in vitro-Versuche erbrachten, daß Hostacain vor allem in der Leber durch Peptidasen gespalten wird, denn im Leberbrei vorhandene Fermente spalteten innerhalb einer Inkubationszeit von 120' bei 37° C 65,9 % des in dem Leberbrei enthaltenen Hostacains, während nur 13,9 % des Lidocains in der gleichen Zeit gespalten wurden. Die rasche Entgiftung des Hostacains entfernt vom Applikationsort bleibt nach Ansicht der Autoren ohne Einfluß auf die lokale Anästhesie. Auch die Toxizität des Hostacains wurde von den Autoren untersucht. Die akute Toxizität, gemessen an weißen Mäusen nach intravenöser und subcutaner Injektion, gibt die der Arbeit entnommene Tabelle wieder.

	Procain mg/kg	Hostacain mg/kg	Lidocain mg/kg
subcutan	500	700	300
intravenös	75	35	40

Die Autoren führen die außerordentlich geringe akute Toxizität bei subcutaner Injektion auf die rasche Entfernung des Hostacains aus dem Organismus zurück. Eine Rolle spielt in diesem Zusammenhang sicher auch die verschiedenen schnelle Resorption.

Die Dauerinfusion als Maß für die chronische Toxizität ergab ebenfalls günstige Werte. Vom Hostacain wurden 2,5 mg/kg/min. auch bei Gesamtmengen über 200 mg/kg vertragen. Die Versuche wurden am Kaninchen durchgeführt und zeigten für Procain ungefähr die gleichen Werte. Die Eignung des Präparates als Leitungsanästheticum wurde am freipräparierten Froschischiadicus decapitierter Tiere vorgenommen. Das Erlöschen des Beinanziehreflexes ist dabei das Anzeichen für die bestehende Anästhesie. Die folgende Tabelle wurde ebenfalls der Arbeit von Ther und Harnisch entnommen.

Präparat	Konzentration %	Anzahl d. Versuche	Prozentsatz der Tiere, bei denen der Beinanzieh- reflex erloschen ist		
			n.3 Min.	6 Min.	9 Min.
Procain	1,0	289-100 %	21	52	72
Procain	0,5	200-100 %	10	11,5	27
Lidocain	0,25	348-100 %	17,6	48,3	70,5
Hostacain	0,25	170-100 %	36	75,5	95,5

Zur Auswertung der Tabelle schreiben die Autoren: "Legt man als Maß für die Wirkungsstärke die Konzentration zugrunde, so übertrifft das Hostacain das Procain um das Vierfache, wobei die Wirkung rascher eintritt als bei Anwendung einer gleichkonzentrierten Lidocainlösung" (S. 851). Die Untersuchung der Anästhesietiefe stellten die Autoren mit Hilfe der elektrischen Reizschwellenmessung am menschlichen Eckzahn nach Applikation von 0,5 cm³ des zu untersuchenden Anästheticums an. Als Untersuchungslösungen wurden eine 2 %-ige Procain-Lösung + 5 mg % Suprarenin und eine 2 %-ige Lidocain-Lösung + 1 : 80 000 Suprarenin und eine 2 %-ige Hostacain-Lösung + 5 mg % Suprarenin verwendet. Sechs Minuten

nach Injektion stellt sich für die Procain-Lösung ein Wert von 21,1 Volt, für die Lidocain-Lösung ein Wert von 48,6 Volt und für die Hostacain-Lösung ein Wert von 164,4 Volt (jeweils Mittelwerte aus sechs Messungen) dar. Die Autoren behaupten, daß die Höhe des Adrenalinzusatzes nicht für die Anästhesietiefe mitbestimmend ist, sondern nur für die Anästhesiedauer. Diese Meinung blieb nicht unangefochten.

An unserer Klinik zeigten Untersuchungen über Baycain im Rahmen einer Doktorarbeit, daß die Art und Menge der Zusätze von gefäßkontrahierenden Mitteln sehr wohl einen Einfluß auch auf die Anästhesietiefe haben. Eine Erklärung bietet sich an. Sicherlich wird durch die Diffusion vom Applikationsort zum Ort der Wirkung die Konzentration laufend verringert, und zwar wird die Minderung der Konzentration abhängig von der Durchblutung des entsprechenden Bezirkes sein, die wiederum doch zweifelsohne durch die Zusätze an gefäßkontrahierenden Mitteln beeinflußt wird. Wenn es sich schon nicht um eine direkte Wirkung des Adrenalins auf die Anästhesietiefe handelt, so doch um eine indirekte über die verzögerte Resorption. Es wird aber auch von Autoren eine direkte Wirkung des Adrenalins auf den Nerven gesehen, der unter dieser speziellen Adrenalinwirkung das Anästheticum besser aufnehmen soll (9).

In der Folgezeit berichteten verschiedene Autoren über ihre Erfahrungen mit Hostacain.

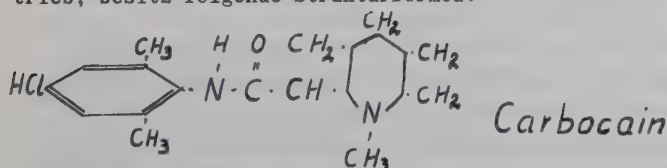
Gustloff Th. (19) berichtet, daß er bei sachgemäßer Injektion keine lokalen Gewebsschäden, die vorher bei Hostacain + 5 mg % Suprarenin auftraten, beobachten konnte. In der Tat wurden immer wieder Stimmen laut, die von lokalen Gewebsschäden und palatinalen Nekrosen berichten (32, 46).

Gärtner F. (17) führt die aufgetretenen Schäden auf unsachgemäße Injektionstechnik zurück. Bei eigenen Beobachtungen stellte er bei 2 100 Patienten nicht eine Nekrose fest.

Die Firma zog allerdings das Hostacainhydrochlorid aus dem Handel und brachte ein neues Kombinationspräparat in den

Handel, in dem das Hostacain als phosphorsaures Salz vorliegt. Der Adrenalinzusatz wurde auf 2 mg % gesenkt. Das Präparat erhielt den Namen "Hostacain - spezial". Mit 5 mg % Arterenol versetzt kam es als Hostacain-N-Arterenol in den Handel. Positiv sind die Berichte von Schwarzkopf (43), Mayer G. J. und Wolfangel D. (37) und Bauer H. J. (4). Allgemein wird der schnelle Anästhesieeintritt, die gute Anästhesietiefe und die ausreichende Anästhesiedauer gelobt. Bauer untersuchte die allgemeine Verträglichkeit näher, indem er Blutdruck und Puls beobachtete. Er berichtet, daß nach Injektion von Hostacain-N-Arterenol eine leichte Steigerung des Blutdruckes mit einer Bradycardie einhergeht. Bauer (4) gibt den Blutdruckverlauf bei einem Patienten mit maligner Nephrosklerose als Beispiel für die gute Verträglichkeit des Mittels an. Blutdruck und Puls haben nach neun Minuten wieder normale Werte, bezogen auf den Ausgangswert. Der Blutdruck war auf $\frac{225}{120}$ nach 6' gestiegen (Ausgangswert $\frac{210}{110}$), der Puls von 60 auf 56 gefallen. Auch bei einem völlig gesunden Patienten erreichte der Blutdruck - systolisch und diastolisch - eine Steigerung um 10 mm Hg, während die Pulsfrequenz kurzfristig von 80 auf 72 abfällt. Die lokale Anämie fand der Autor nicht immer ausreichend. Lokale Gewebsschäden beobachtete er nicht.

Ekenstam, Egner und Petterson fanden 1956 unter einer großen Anzahl getesteter Substanzen das N-Methylhexahydropikolinyl - 2,6 dimethyl - anilid - hydrochlorid, welches sich wegen seiner günstigen Eigenschaften für die Anwendung als Lokalanästheticum in der Zahnmedizin und Medizin als geeignet erwies. Diese chemische Substanz wurde unter dem Namen "Carbocain" von der schwedischen Firma AB Bofors Nobelkrut hergestellt und in den Handel gebracht. Das Carbocain, in Deutschland unter dem Namen Scandicain bekannt und durch die Firma M. Woelm in Vertrieb, besitzt folgende Strukturformel:



Ekenstam B.a.f., Egner B., Ulfendahl L.R., Dhuner K.G. und Oljelund O. (10) berichten in einer Arbeit über Versuche mit Carbocain, daß die Base schlecht, das Hydrochlorid gut im Wasser löslich ist und infolge der Amidbindung stabil und einwandfrei sterilisierbar ist. Die pharmakologischen Untersuchungen im Rahmen dieser Arbeit wurden von Ulfendahl geführt. Die letale Dosis von Carbocain ergab bei intravenöser Injektion bei Mäusen einen Wert von $40,0 \pm 4,0$ mg/Kg Körpergewicht. Für Lidocain fand der Autor einen Wert von $33,3$ mg/kg und für Procain einen Wert von $54,2 \pm 5,7$ mg/kg. Interessante Ergebnisse zeigte die Bestimmung der subtoxischen Dosis an Hunden. Als subtoxische Dosis wird die Menge des Anästhetikums (intravenös injiziert) angesehen, bei der 50 % der Tiere Anzeichen einer toxischen Wirkung zeigen. (Gleichgewichtsverlust, Dösigkeit, Erbrechen). Erstaunlicherweise fanden sich für Carbocain außerordentlich günstige Werte. Procain hatte in den Versuchen eine subtoxische Dosis von $3,7 \pm 0,5$ mg/Körpergewicht, Lidocain $2,5 \pm 0,5$ mg/kg und Carbocain $7,2 \pm 0,6$ mg/kg. Keine toxischen Reaktionen am Kaninchen wurden bei täglichen Injektionsdosen von 10 mg Carbocain (subcutan) über 30 Tage beobachtet. Ulfendahl (47) erhöhte die tägliche Dosis auf 20 mg Carbocain/kg Körpergewicht und fand keine Änderung im Verhalten der Tiere. Die Kaninchen wurden nach 25 Tagen getötet. Die Autopsie ergab keine pathologischen Veränderungen. Die lokale Verträglichkeit wurde am Kaninchenohr überprüft. Injiziert wurden jeweils 0,1 ml. Bei Lösungen, die über 8 %-ig waren, beobachtete der Autor ein Platzen vereinzelter Gefäße und Hämolyse des Blutes. Die Erscheinungen verstärkten sich bei höherprozentigen Lösungen, jedoch wurden selbst bei 32 %-igen Lösungen keine Nekrosen des Gewebes festgestellt.

Die lokalanästhetische Wertigkeit wurde am Mäuseschwanz ermittelt. Injiziert wurden 0,05 ml einer 1 %-igen Lösung. Die Reaktion des Schwanzes wurde jede Minute getestet. Das Ergebnis zeigte eine wesentlich längere Dauer des anästhetischen Effektes beim Carbocain $45,6$ Minuten $\pm 0,5$ als beim Xylocain $31,4$ Minuten $\pm 0,9$ und beim Procain $21,6$ Minuten $\pm 0,5$.

Untersucht wurde auch der Einfluß auf den Kreislauf. Es stellte sich heraus, daß am narkotisierten Kaninchen die intravenöse Injektion von 1,5 mg/kg keine Veränderungen des Blutdruckes und der Atmung sowie Auswirkung auf das EKG auftraten. Höhere Dosen machten einen Blutdruckanstieg, der nach 30 Sekunden sich jedoch wieder auf den Ausgangswert einstellte. Erst Dosen über 10 mg/kg machten einen stärkeren und über längere Zeit anhaltenden Blutdruckabfall, sowie einen Abfall der Amplitude und Frequenz der Atmung. Der Autor weist auf den beachtlichen Unterschied zwischen der Empfindlichkeit narkotisierter Kaninchen und nicht narkotisierter Hunde hin, die wie berichtet erst auf Dosen über 5 mg/kg reagieren. Dhuner, Oljelund und Aagesen (8) fanden in Quaddeltesten am Unterarm ebenfalls, daß Carbocain ohne Epinephrin eine längere Anästhesie zeigt als Lidocain. Wird Epinephrin hinzugefügt, so dauert bei Lidocain die Anästhesie im Durchschnitt etwas länger. Bei der großen Standarddeviation ist der Unterschied aber nicht von großer Bedeutung.

Feldmann G. und A. Nordenram (13) machten die gleichen Feststellungen wie die schon erwähnten Autoren. Die ohne gefäßkontrahierenden Zusatz verwendeten Lösungen zeigten eine längere Dauer und Totalanästhesie, sowie einen größeren Anästhesieumfang für Carbocain im Vergleich zu Lidocain. Adrenalinhaltige Lösungen beider Substanzen zeigten auch in ihren Versuchen keinen deutlichen Unterschied. Der Anästhesiebeginn zeigte keine Unterschiede bei beiden Substanzen. Nebenwirkungen wurden im Laufe der Untersuchungen nicht beobachtet.

Ganschow H. (16) kam in ihrer Dissertation zu dem Ergebnis, daß die analgetische Wirkung des Carbocains länger anhält als die des Lidocains. Die Toxizität prüfte sie ebenfalls und kam zu dem Ergebnis, daß die Wirkung von Carbocain ähnlich der des Lidocains sei, jedoch beim Carbocain langsamer einzutreten und länger auszuhalten scheint. Die letale Wirkung trat beim Carbocain meist erst nach Verlauf von

10 und mehr Stunden auf, während die letale Wirkung beim Lidocain nicht später als nach 2 - 4 Stunden eintrat. Es ist also bei Carbocain mit einer gewissen Spättoxizität zu rechnen. Für die Wirkung des Carbocains macht die Autorin einen verlangsamten Abbau bzw. Ausscheidung verantwortlich. Die Ursache vermutet sie in der Einführung des Piperidinringes in das Molekül. Bei Lidocain sind die überlebenden Tiere nach 2 Stunden bereits wieder ohne sichtbare Zeichen, während bei Carbocain die Bewußtlosigkeit bis zu 24 Stunden nach Injektion anhält. In Betracht wird von der Autorin auch eine mögliche Spaltung oder Umlagerung im Organismus gezogen, die eine neue toxische Verbindung entstehen läßt. Diese Vermutung ist jedoch nicht bewiesen. Die Werte, die Ganschow H. für die Toxizität gefunden hat, gibt die Tabelle wieder.

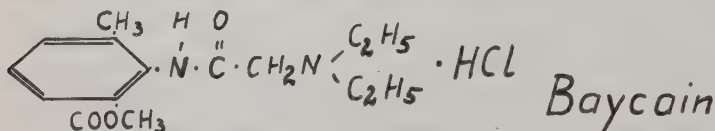
	Konzentration	Beobachtungszeit	LD 50 in G/kg (subcutan)
Lidocain	1 %	2 h	0,44
Carbocain	1 %	2 h	0,46
Procain	1 %	2 h	0,68

Auch in der allgemeinen Chirurgie wurde das Scandicain erprobt und hat sich gut bewährt. Griesser G. (18) beobachtete bei 791 Patienten Wirkungseintritt, Wirkungsdauer und lokale und allgemeine Verträglichkeit. Injiziert wurde je nach Art der durchzuführenden Operation 0,5 - 1 und 2 %-ige Lösungen ohne gefäßverengenden Zusatz. Für die Leitungsanästhesie fanden 20 - 50 cm³ der 2 %-igen Lösung Anwendung. Für die Infiltrationsanästhesie wurden 70 - 100 cm³ in Einzelfällen bis 160 cm³ der 0,5 %-igen Lösung injiziert, ohne Zwischenfälle beobachtet zu haben. Der Autor weist auf die eindeutig

schnellere Anschlagzeit, längere Wirkungsdauer und größere Wirkungsintensität im Vergleich zum Novocain hin. Lokale Reizerscheinungen oder gar Nekrosen wurden in keinem Falle nach Infiltrations- oder Leitungsanästhesie beobachtet.

An der Universitätsklinik für Zahn-, Mund- und Kieferkrankheiten in Rostock hat Herfert O. (30) das Präparat Scandicain 3 %-ig ohne gefäßkontrahierende Zusätze, Scandicain + 0,5 mg % Adrenalin und Scandicain + 1,5 % mg Adrenalin bei zahlreichen Operationen angewendet. Die Anästhesietiefe des Scandicain 3 % "ohne" wurde als sehr gut bezeichnet. Der Eingriff konnte eine Minute nach Einsetzen der Anästhesie bereits vorgenommen werden. Die Anästhesiedauer wird mit 30' angegeben. Mit dem Scandicain "ohne" wurden unkomplizierte Operationen ausgeführt. Kreislaufinsuffiziente Patienten zeigten auf die Injektion von Scandicain "ohne" nicht die geringsten Zwischenfälle. Die 2 %-ige Lösung mit 0,5 mg % Adrenalin wurde an 200 Patienten erprobt. Auch hier geschieht das Einsetzen der Anästhesie bereits nach 1/2 - 1 Minute. Die Anämie, die durch die Lösung erreicht wird, reichte jedoch nur für einfache Extraktionen aus. Für komplizierte Eingriffe (Exstirpationen, Resektionen usw.) war sie nicht immer ausreichend. Ein Abklingen der Betäubung erfolgte nach drei Stunden. Bei 500 Patienten wurde die 2 %-ige Lösung + 1,5 mg % Adrenalin verwendet und die Wirkung genau beobachtet. Auch hier wurden keine Schwächestände oder Komplikationen nach der Injektion beobachtet. Die Anästhesie tritt nach 1/2 - 1 Minute auf, nach 3 - 5 Stunden klingt sie wieder ab. Die Anästhesietiefe wurde nach Herfert als ausgezeichnet betrachtet. Auch schmerzhafteste Excochleationen von Granulomen an Zähnen mit periapicaler Ostitis wurden unter Scandicain + 1,5 mg % Adrenalin ohne Schmerzen durchgeführt. Die Wundheilung ist gewährleistet, da der Zusatz an Adrenalin gering gehalten ist, so daß der Zusatz kaum zu einer trockenen Alveole führen kann. Die lange Anästhesiedauer bei Lösungen mit 1,5 mg % Adrenalin wird bei richtiger Indikation für einen Vorteil angesehen, da sie ruhiges Operieren ermöglicht und dem Patienten den größten Teil des postoperativen Nachschmerzes erspart.

Eines der neuesten im Handel befindlichen Mittel für die lokale Anästhesie ist das von Hiltmann R. gefundene Baycain, ein Hydrochlorid des 3 Methyl - 2 diaethylamino - acetyl-amino - benzoessäuremethylesters folgender Strukturformel.



Das Baycain wird von den Farbwerken Bayer A. G. Wuppertal-Elberfeld hergestellt und in den Handel gebracht.

Wirth W. und Goßwaldt R. haben sich sehr eingehend mit den Eigenschaften des Baycain beschäftigt (48) und sind zu Ergebnissen gekommen, die jetzt näher besprochen werden sollen. Die chemische Verwandtschaft mit dem Lidocain zeigt der Vergleich der Strukturformel deutlich. Lediglich eine CH_3 -Gruppe des Lidocains ist durch die Estergruppe ersetzt worden. Alle Unterschiede im Vergleich mit Lidocain müssen also auf diese Estergruppe zurückgeführt werden. Das Baycain ist in wässriger Lösung stabil und kann sterilisiert werden. Im Organismus wird es im Gegensatz zu Lidocain aufgespalten, worauf die Autoren die bessere Allgemeinverträglichkeit zurückführen. Das Hydrochlorid des Baycain ist in wässriger Lösung stabil und auch im Neutralpunkt haltbar.

Die lokalanästhetische Wirkung prüfte Wirth am Rattenschwanz (Leitungsanästhesie) und an der Meerschweinchenquaddel (Infiltrationsanästhesie). Mit Hilfe definierter elektrischer Reize wurden die Dauer- und die Tiefe der Anästhesie ermittelt. Als Reizantwort gilt dem Autor das Piepsen der Tiere. 1 cm distal von der Schwanzwurzel wurden viermal 0,1 ml der Lösung injiziert. Das Häufigkeitsmaximum für den Anästhesieeintritt liegt bei Verwendung einer 0,5 %igen Lösung bei 3 Minuten, es ist dem Lidocain mindestens ebenbürtig und dem Procain weit überlegen. Zur Ermittlung der Anästhesietiefe wurden nur 0,15 %-ige Lösungen verglichen, und es stellte sich heraus, daß das Baycain dem Lidocain gleich zu setzen ist und das Procain wesentlich übertrifft.

Die Infiltrationsanästhesie prüften die Autoren an der intra-cutanen Quaddel am Meerschweinchen. Sie kamen zu dem Ergebnis, daß Lidocain und Baycain doppelt so stark wirken wie Novocain. Die Prüfung erfolgte in einer von Bübring und Wajda ausgearbeiteten Methode. An 6 Tieren wurden Quaddeln zu 0,25 ml der Prüflösung gesetzt und alle 5 Minuten bis zu 30 Minuten je 6-mal mit einer Kanülenspitze Reize gesetzt, Reizantwort ist der Hautreflex (twitsch), der bei Anästhesie aufgehoben ist. Die Konzentration einer Lösung, bei der 50 % der Reizantworten negativ sind, wird als DE (dosis effektiva) bezeichnet und stellt den Vergleichswert dar. Die Oberflächenanästhesie des Baycains liegt in der Größenordnung des Procains und ist somit nur gering. Das ist ein Effekt, der bei allen substituierten Anilinderivaten zu verzeichnen ist. Im Rahmen der weiteren Untersuchung des Baycains wurde gefunden, daß ein adrenolytischer Effekt in vitro nicht festzustellen war, wohl aber eine deutliche Entgiftung des Adrenalins in vivo. Bei gleichzeitiger intraperitonealer Applikation von Adrenalin und Baycain zeigte sich, daß die DL 50 von Adrenalin von 1,25 mg/kg auf 2 mg/kg erhöht wurde, was praktisch einer Entgiftung von 30 % des applizierten Adrenalins gleichkommt. Dieser Effekt wurde bei Lidocain und Procain nicht beobachtet.

Bei der Untersuchung der Verträglichkeit, also der Toxizität, zeigten sich überraschend gute Werte für das Baycain. Die akute Toxizität des Baycains liegt deutlich unter der des Lidocains. Die Wiedergabe einer Tabelle aus der Original-Arbeit beweist das eindeutig.

	Baycain	Lidocain	Procain
Maus i.V.	60 ₊ 5	40 ₊ 3	82 ⁺ 9 ⁺⁺
Maus s.c.	450	400	400
Ratte i.V.	44	35	60
Kaninchen i.V.	40-50	30	48
Katze i.V.	bei 40	bei 30	um 40 ⁺
Hund i.V.	40	um 25	

+ Nach Hirschfelder und Bieter handelt es sich um die MLD-50 = kleinste tödliche Dosis

++ Die Angaben für die Mäusetoxizität DL50 bei i.V. Applikation von Procain werden in der Literatur von 50 - 100 mg/kg bezogen auf das Hydrochlorid angegeben entsprechend 43 - 86 mg/kg bezogen auf die Base.

Tabelle nach Wirth W. und GößwaldtR.

Die chronische Toxizität ist ebenfalls für das Baycain günstiger als für das Lidocain. Die Versuche wurden an narkotisierten Kaninchen gemacht. Die Dosen - auf Base berechnet - betrugen bei den Versuchen von 1 - 3 mg/kg/min. Maximal wurden 200 mg/kg infundiert. Die Versuchsergebnisse zeigten, daß die Krampfschwelle für Lidocain niedriger liegt als für Baycain. Während z. B. nach 1 mg/kg/min. beim Lidocain klonisch-tonische Krämpfe und Opisthotonus auftraten, wurden diese Symptome beim Baycain nicht beobachtet. Unter dieser Dosierung kamen innerhalb der Infusionszeit (200 Minuten) alle mit Lidocain behandelten Tiere ad exitum, während die mit Baycain behandelten Tiere überlebten. Herz-Kreislaufwirkung, sowie die Wirkung auf den Katzenblutdruck ergab für Baycain quantitativ und qualitativ die gleichen Werte wie Lidocain. Dosen von 2 - 5 mg/kg i.V. appliziert (inner-

halb einer Minute) ergaben momentanen Blutdruckabfall mit fast sofortiger Erholung. Die örtliche Verträglichkeit von Baycain ist nach Aussage der Untersucher gut. Eiweißfällung und Hämolyse wurden bei Konzentrationen bis 4 % nicht beobachtet.

Steinhäuser E. (39) berichtet über klinische Erfahrungen mit Baycain, beobachtet an 600 Patienten. Als Standardanästheticum wurde das Baycain „blau“ (2 mg % Adrenalin + 2 mg % Noradrenalin) benutzt. (90 % der Fälle). Tiefe, Dauer und Verträglichkeit waren gut und nur bei einzelnen über eine Stunde gehenden Operationen mußte nachgespritzt werden. Baycain „gelb“ (4 mg % Adrenalin) verwendete der Autor nur selten, und zwar nur bei blutreichen Tumoren und Schlotterkämmen. Vitalexstirpationen und Beschleifen vitaler Zähne wurde ebenfalls unter Baycain gelb vorgenommen. Baycain „grün“ (5 mg % Noradrenalin) wurde bei vasolabilen und ängstlichen Patienten angewendet. Dauer und Tiefe ist hier ausreichend, weniger die Blutleere. In Quaddelversuchen am menschlichen Unterarm zeigte Baycain ungefähr die gleiche Anästhesiedauer und Ausbreitung wie das Xylocain 2 % + 2 mg Epinephrin. Haunfelder D. und Kodel G. (26) weisen auf die subjektiven Empfindungen der Patienten bei der Beurteilung der Lokalanästhetica hin. Bei empfindlichen und zur Ohnmacht neigenden Patienten führen Scheininjektionen in vielen Fällen zu einem Mißbehagen. Der Autor empfiehlt aus diesem Grund Zurückhaltung bei der Beurteilung der Lokalanästhetica in der klinischen Prüfung. Bei einer sehr großen Fallzahl (1375) aller möglichen in der Klinik vorkommenden Operationen an ambulanten und stationären Patienten bestätigen die Autoren den in Tierversuchen beobachteten schnellen Anästhesieeintritt auch für die Klinik. Die Anästhesietiefe wurde als gut bezeichnet. Nur bei der Verwendung von Baycain „grün“ kam es in einigen Fällen zu nicht ausreichender Anästhesie. Die Anästhesiedauer wurde im allgemeinen für ausreichend gehalten. Lediglich bei einigen blutigen Operationen mußte nachinjiziert werden. Die Anämie genügte im allgemeinen. Es

traten jedoch auch bei Baycain "gelb" stärkere Blutungen auf, so daß der Verfasser individuellen Momenten auch bei der Anämie des Operationsfeldes größere Beachtung schenkt. Die Anämie war auch bei kleinen Eingriffen ausreichend, wenn Baycain "grün" injiziert worden war. Das Auftreten des "dry socket" ist bei Anwendung des Baicains "blau" und "grün" seltener zu beobachten. Die Gewebsfreundlichkeit wurde für alle drei Zubereitungsformen bestätigt. Örtliche Reizungen des Gewebes wurden auch bei größeren Mengen bis zu 25 cm³ bei Gesichtsverletzungen nicht beobachtet. Allergisch-hyperergische Reaktionen auf Baycain wurden nicht beobachtet.

Harnisch (23) hat sich ebenfalls mit der Untersuchung und Wertung des Baycains beschäftigt. Über 1 100 Eingriffe wurden unter Baycain durchgeführt. Der Autor hebt die ausgezeichnete Anästhesiewirkung des Präparates hervor und befürwortet, daß das Baycain mit den verschiedenen Zusätzen in den Handel kommt. Bei schonendem Vorgehen hat der Autor keine Ohnmacht gesehen. Harnisch plädiert entschieden für die Durchführung der Anästhesie am liegenden Patienten. Von Bedeutung ist die Empfehlung des Autors, bei Bedarf, d. h. wenn eine stärkere Anämie gefordert wird, lokal erst ein Mittel mit Norepinephrin zu injizieren und dann ein Mittel mit starken gefäßkontrahierenden Zusätzen aufzupfropfen.

Toxizitätsuntersuchungen wurden vom Autor am Kaninchen mittels intraoraler submucöser Applikation durchgeführt. Sie ergaben eine höhere letale Dosis für Baycain im Vergleich zu Lidocain.

Benton E., de la Rosa V., Monteros J. und Rivera N. A. (6) berichten ebenfalls über klinische Erfahrungen mit Baycain. Insgesamt wurde 108 Patienten Baycain in der handelsüblichen Form als Infiltrationsanästheticum und Leitungsanästheticum injiziert. In genauen Aufzeichnungen ermittelten sie an gesunden und schwangeren

Patienten das Verhalten während und nach der Operation (Extraktionen 64, Zahnfleischresektionen 24 und Eingriffe an den Zähnen 17). Baycain zeigte sich als wirksames und sicheres Lokalanästheticum. Die Patienten äußerten während der Operation keine oder nur geringe Schmerzen. Im post-operativen Verlauf blieben die meisten Patienten beschwerdefrei. 104 Patienten vertrugen die Injektionen gut und ohne jegliche Beschwerden. Die Latenzzeit wurde gemessen und als außerordentlich kurz vermerkt. Am Zahnfleisch überwiegt die Sofortreaktion. In der Mehrzahl der Fälle dauerte die Latenzzeit für die Leitungsanästhesie am Foramen mandibulare 1 - 3 Minuten, und nur in Einzelfällen lag der Anästhesieeintritt zwischen 6 und 12 Minuten.

Teil II.

Eine große Anzahl von wissenschaftlichen Untersuchungsberichten und praktischen Erfahrungen mit den neueren Lokalanästhetica, die hier zu vergleichen sind, liegen vor. Zum überwiegenden Teil wurden sie mit dem Novocain und den Lidocain verglichen. In dieser Arbeit sollen nun die Ampullenlösungen des Hostacains, Scandicains und des Baycains in der Zusammensetzung, wie sie in den Handel kommen, klinisch und experimentell miteinander verglichen werden.

Laut Deklaration ist die Zusammensetzung der Lösungen bezogen auf 1 cm³ folgende:

Hostacain "Spezial"

Hostacainphosphat	0,02 g
Novocainphosphat	0,01 g
Suprarenin	0,00002 g

Hostacain - N - Arterenol

Hostacainphosphat	0,02 g
Novocainphosphat	0,01 g
Arterenol	0,00004 g

Scandicain "ohne"

Scandicainhydrochlorid	0,03 g
------------------------	--------

Scandicain A

Scandicainhydrochlorid	0,02 g
Adrenalin	0,000015 g

Scandicain N

Scandicainhydrochlorid	0,02 g
Noradrenalin	0,00004 g

Baycain "gelb"

Baycainhydrochlorid	0,03 g
Epinephrin	0,00004 g

Baycain "blau"

Baycainhydrochlorid	0,03 g
Epinephrin	0,00002 g
Norepinephrin	0,00002 g

Baycain "grün"

Baycainhydrochlorid	0,03 g
Norepinephrin	0,00005 g

1.) Vergleichende klinische Untersuchungen.

Die klinischen vergleichenden Untersuchungen wurden in der Art durchgeführt, wie sie Herrmann M. (28) bei seiner vergleichenden Untersuchung der gefäßkontrahierenden Mittel Corbasil und Suprarenin beschrieben hat. Allerdings war es bei der großen Anzahl der Vergleichslösungen nicht möglich, genügend Versuchspersonen zu finden, bei denen man jeweils alle acht Versuchslösungen hätte unter völlig gleichen Bedingungen injizieren können. So wurden denn an insgesamt 240 Patienten die vergleichenden Untersuchungen vorgenommen. Dabei entfallen auf jede Vergleichslösung 30 Patienten. In jedem Falle wurde eine genaue Anamnese erhoben und die Messungen in noch zu beschreibender Weise vorgenommen. Um subjektive Beeinflussungen der Ergebnisse durch den Untersucher möglichst auszuschließen, wurden die Versuche als Blindversuche durchgeführt, d. h. weder Untersucher noch untersuchte Person wissen, solange die Untersuchung läuft, um welches Präparat es sich handelt. Injektion und Messungen wurden stets vom gleichen Untersucher ausgeführt. Injiziert wurde stets der Inhalt einer Ampulle. Bei Leitungsanästhesien im Unterkiefer wurden $1,5 \text{ cm}^3$ am Foramen mandibulare injiziert und der Rest ca. $0,3 - 0,5 \text{ cm}^3$ in die Umschlagfalte zur Anästhesie der Gingiva. Für die terminale Anästhesie im Oberkiefer wurden $1,5 \text{ cm}^3$ in die vestibuläre Schleimhaut und $0,3$ höchstens $0,5 \text{ cm}^3$ in die palatinale Schleimhaut injiziert. Vor der Injektion wurde die Anamnese erhoben, der Blutdruck gemessen und der Puls gezählt. Die Messung des Blutdruckes erfolgte nach der auskultatorischen Methode. 5 und 10 Minuten nach der Injektion wurde nochmals die Pulsfrequenz festgestellt und 8 Minuten nach erfolgter Injektion der Blutdruck kontrolliert. Bei der überwiegenden Zahl der Eingriffe, die also frühestens 10 Minuten nach der Injektion vorgenommen wurden, handelt es sich um Extraktionen. Nur in einzelnen Fällen wurden Ausmeißelungen, Resektionen und dergl. vorgenommen. Hauptaugenmerk wurde auf allgemeine Reaktion des Patienten gelegt. Bei der Leitungsanästhesie im Unter-

kiefer wurde Beginn und Dauer der Anästhesie notiert. Oberstes Gebot bei der lokalen Anästhesie ist das langsame Injizieren mit möglichst geringem Druck. Wird so verfahren, so zeigt sich, daß zum Ende der Injektion in die Umschlagfalte und in die Schleimhaut des harten Gaumens die Anästhesie der Schleimhaut bereits eingetreten ist. Der Anästhesieeintritt bei terminaler Betäubung ist wohl bei allen untersuchten Präparaten unmittelbar. Die Angaben der Patienten über die Anästhesiedauer bei der terminalen Anästhesie waren so unsicher, unbestimmt und widerspruchsvoll, daß im Verlauf der Untersuchungen nicht mehr darauf eingegangen werden soll. Im Gegensatz dazu waren dieselben Angaben bei der Mandibularanästhesie eindeutig. Der Zeitpunkt für den Eintritt und das Ende der Anästhesie ist auch für den Laien leicht feststellbar, da der Beginn und das Schwinden der Gefühllosigkeit der Unterlippe seiner Aufmerksamkeit nicht entgeht. Das folgende Beispiel soll zeigen, nach welchem Schema bei allen 240 Patienten vorgegangen wurde:

lfd. Nr.	Datum	Name Alter	Beruf	Allgemeinzust. Anamnese	Art des Eingriffes
89	8.10.62	Debus Klaus Jhrg.42	Soldat	gut völlig gesund	Extr. 8 -
Diagnose	Inj.Lösung	Injekt.Technik	Subj. Beschw. sofort nach Injektion		
Dent. diff.	Scand. N	L + term.	keine		
Puls v.Inj.	Puls 3 Min.n.J.	Puls 10 Min.n.J.	RR v.J.	RR n.J.	Anästhesie Eintritt Dauer
88	80	78	$\frac{140}{100}$	$\frac{140}{100}$	1 Min. 3 Std.

Sonstiges: z. B. Anämie, Nachblutung, Wundinfektion,
Anästhesie, Blutkoagulum und Ohnmacht.

Die Beurteilung der Anämie und des Blutkoagulums stößt auf Schwierigkeiten, da sie sich nicht objektivieren läßt. Wie schon hervorgehoben, handelt es sich in den meisten Fällen um Extraktionen. Es wurden jedenfalls keine signifikanten Unterschiede in Bezug auf Bildung eines Koagulums und Anämie im Vergleich der Lösungen festgestellt. Spärliches und langsames Vollbluten der Alveole wurde in vier Fällen beim Baycain "gelb", in drei Fällen beim Scandicain N und in einem Fall beim Scandicain A beobachtet. Daß die Anämie nicht nur von der Art und Menge des Zusatzes an gefäßkontrahierenden Mitteln abhängig zu sein scheint, sondern auch von individuellen Faktoren, wurde schon von Haunfelder und Ködel (26) vermutet. Wundheilungsstörungen traten hin und wieder auf, konnten aber wohl nicht dem entsprechenden Anästheticum zur Last gelegt werden.

Bei insgesamt 20 Fällen war die Anästhesie nicht ausreichend, und es mußte nachinjiziert werden. Die Verteilung auf die Lösungen ist folgende:

Scandicain "ohne"	4	Fälle mit ungenügender Anästhesie
Hostacain "Spezial"	5	" " " "
Hostacain-N-Art.	2	" " " "
Baycain "grün"	2	" " " "
Baycain "blau"	3	" " " "
Baycain "gelb"	3	" " " "
Scandicain N	1	" " " "

Bei 11 dieser 20 Fälle handelt es sich nun aber nicht mehr nur um einfache Extraktionen, sondern um 5 Aufklappungen, 5 periodontitische Zähne und um eine Wurzelspitzenresektion. Von den restlichen 9 nicht ausreichenden Anästhesien kommen 3 auf Scandicain "ohne", 2 auf Baycain "blau" und je 1 auf Baycain "gelb", Hostacain "Spezial", Hostacain-N-Arterenol und Scandicain N.

Subjektive Beschwerden nach der Injektion wurden ebenfalls notiert. 22 Patienten äußerten auf die Frage, ob sie irgend-

welche Beschwerden nach der Injektion verspürten, mit der Angabe: Herzklopfen, Unruhe, Zittern der Knie, Schwindelgefühl, Unwohlsein oder ähnliches als Folgen der Injektion bemerkt zu haben. Eine stärkere Beeinträchtigung des Zustandes der Patienten, mit Blässe und Schweißausbrüchen einhergehend wurde in 6 Fällen beobachtet.

Subjektive Beschwerden traten bei	
Baycain "gelb"	in 10 Fällen,
Baycain "grün"	in 4 Fällen,
Baycain "blau"	in 1 Fall,
Hostacain "Spezial"	in 3 Fällen,
Hostacain-N-Art.	in 1 Fall,
und Scandicain N	in 3 Fällen auf.

Die oben genannte stärkere Beeinträchtigung des Befindens, die in allen Fällen durch horizontale Lagerung behoben werden konnte, teilt sich wie folgt auf:

Baycain "gelb"	1 Fall,
Baycain "grün"	1 Fall,
Hostacain "Spezial"	1 Fall,
Scandicain "ohne"	1 Fall,
Scandicain A	2 Fälle.

Nur in einem Fall trat ein schwererer Zwischenfall ein. Nach terminaler Injektion sollte bei einer Patientin ein Zahn extrahiert werden. Die ältere Patientin machte einen sehr ängstlichen Eindruck und gab an, daß die Anästhesie nicht ausreichen würde. Es wurden weitere 2 cm³ injiziert. Die Zähne wurden dann schmerzlos von einer Praktikantin extrahiert. Im Verlauf einer kurzen Zeit traten dann bei der Patientin stärkere Herzbeschwerden auf, die sich zu pektanginösen Beschwerden, ausstrahlend in den linken Arm, entwickelten. Der Patientin wurden daraufhin Amylnitrit und Nitroglycerinkapseln gegeben, worauf sie sich bald erholte. Injiziert wurden zwei Ampullen Baycain "gelb".

Pulsfrequenzänderungen

Hostacain N-Rikardal

Schläge/min

Schläge/min

20 18 16 14 12 10 8 6 4 2 2 4 6 8 10 12 14 16 18 20

Hostacain Spezial

Schläge/min

Schläge/min

20 18 16 14 12 10 8 6 4 2 2 4 6 8 10 12 14 16 18 20

Pulsfrequenzänderungen

Scandicain ohne

Schläge/Min

20 18 16 14 12 10 8 6 4 2

Schläge/Min⁺

Scandicain 17

Schläge/Min

20 18 16 14 12 10 8 6 4 2

Schläge/Min⁺

Scandicain N

Schläge/Min

20 18 16 14 12 10 8 6 4 2

Schläge/Min⁺

Pulsfrequenzänderungen

Baycarn grün

Schläge/min

20 18 16 14 12 10 8 6 4 2

Schläge/min +

Baycarn blau

Schläge/min

20 18 16 14 12 10 8 6 4 2

Schläge/min +

Baycarn gelb

Schläge/min

20 18 16 14 12 10 8 6 4 2

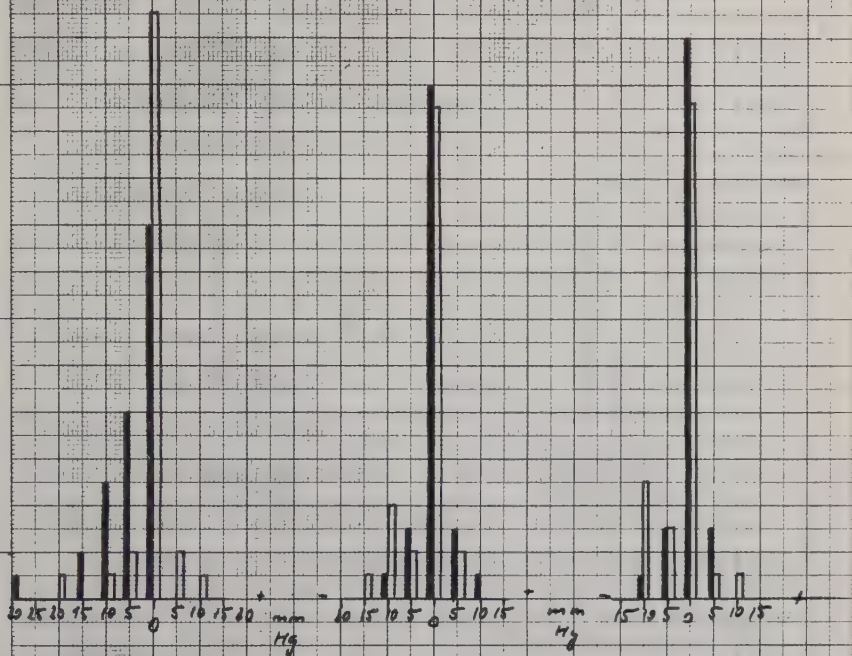
Schläge/min +

Änderungen des Blutdruckes

Scandicain 17

Scandicain ohne

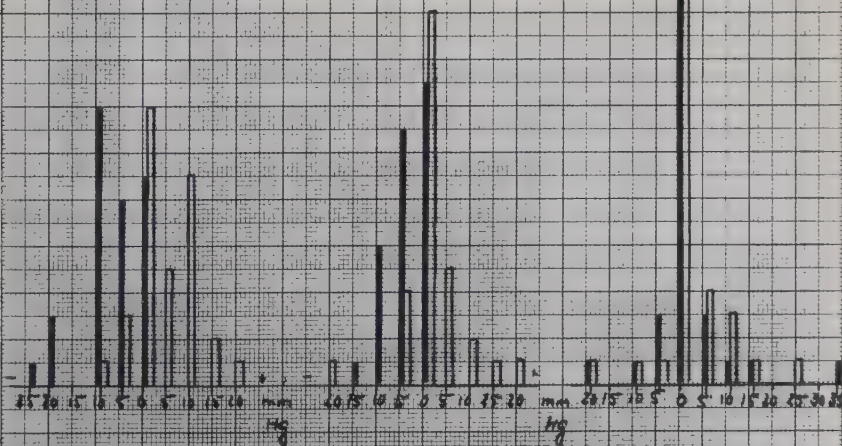
Scandicain IV



Baycain gelb

Baycain blau

Baycain grün

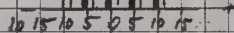
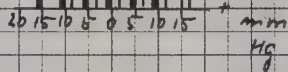


Änderungen des Blutdruckes

Hostacain

Spiel

Hostacain N-Ritarenol



Scandicain A hatte die Patientin bei der Extraktion eines Weisheitszahnes eine Woche vorher gut vertragen.

Viele Patienten, die die Klinik aufsuchen, geben an, Herz und Kreislauf seien bei ihnen nicht in Ordnung. Es war nun zeitlich unmöglich, die Angaben darüber im einzelnen zu prüfen und so läßt sich über Art und Schwere der Erkrankung nichts sagen. Nur in einzelnen Fällen konnten die Patienten eine Diagnose angeben. Der Patient, Schr. W., 1938 geb., leidet unter "Paroxysmaler Tachycardie". Ein Wurzelrest sollte extrahiert werden. Die Injektion von Baycain "grün" vertrug der Patient ausgezeichnet. Der Blutdruck blieb ungefähr gleich. Die Pulsfrequenz sank von 128 vor der Injektion auf 112 10 Minuten nach der Injektion. Subjektive Beschwerden traten nicht auf.

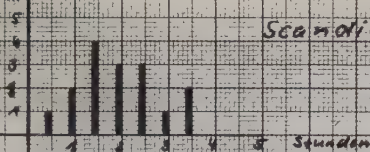
Interessant ist, daß von 35 Patienten, die Herz- und Kreislaufkrankheiten in der Anamnese angeben, nur 4 Patienten subjektive Beschwerden nach der Injektion aufwiesen und nur ein Patient stärkere, objektiv nachweisbare Beschwerden bot. Das Verhalten der Pulsfrequenz und des Blutdruckes aller Patienten soll aus Gründen der besseren Übersicht graphisch dargestellt werden.

Die Darstellung zeigt folgendes:

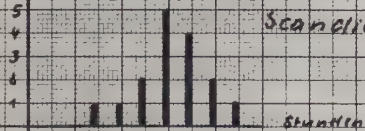
Auf der horizontalen Achse sind die Abweichungen der Pulsfrequenz vom Wert, der vor der Injektion gemessen wurde, eingetragen. Die Höhe der auf dieser Linie stehenden Säulen wird durch die Zahl der Patienten, bei denen die Abweichungen festgestellt wurden, bestimmt. (1 cm = 1 Patient). Die ausgezogenen Säulen stehen für den 5 Minuten-Wert, die leeren Säulen für den 10 Minuten-Wert. Ähnlich wurde die Darstellung der Blutdruckwerte angefertigt. Die ausgezogenen Säulen stehen für die Abweichung des diastolischen Wertes vom Ausgangswert, die leeren Säulen für die Abweichungen des systolischen Wertes. Bei dieser Darstellung entspricht eine 1 cm hohe Säule zwei Patienten. Beim Vergleich der Darstellung fällt die Abhängigkeit von der Art und Menge des gefäßkontrahierenden Zusatzes ins Auge. Beim Scandicain "ohne" wird ein annähernd gleicher Anteil von Pulsfrequenzsteigerungen und Pulsfrequenzsenkungen sowohl für den 5 Minuten- wie auch für den 10 Minuten-Wert beobachtet. Der Zusatz von Noradrenalin führt bei einem großen Anteil der Patienten zu einem Abfall der Pulsfrequenz, die im großen und ganzen auch noch den 10 Minuten-Wert betrifft. Die Höhe der Zusätze an Arterenol unterscheidet sich bei den verwendeten Mitteln nur minimal. Eine deutliche Erhöhung der Pulsfrequenz unterschiedlichen Ausmaßes beobachten wir bei Baycain "gelb". Erhöht ist die Pulsfrequenz im verstärkten Maß nach 5 Minuten, während die 10-Minuten-Werte eine Angleichung an die Ausgangswerte erkennen lassen. Weniger deutlich ist der Einfluß des Adrenalins bei den Präparaten mit 1,5 mg % bzw. 2 mg % Adrenalin. So zeigt sich beim Scandicain A kein bedeutender Unterschied, wenn man die Werte der Lösung ohne gefäßkontrahierenden Zusatz zum Vergleich heranzieht. Das Baycain "blau" nimmt erwartungsgemäß im Vergleich mit Baycain "gelb" und Baycain "grün" eine Mittelstellung ein. Das Hostacain "Spezial" erreicht nicht die Pulsfrequenzsteigerung des Baycain "gelb", ist aber etwas stärker als die des Scandicain A.

Ref.

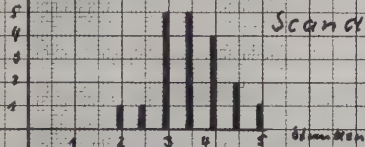
Scandicain 3% ohne



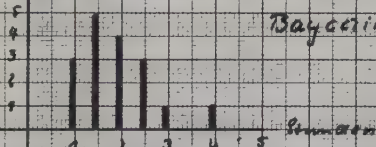
Scandicain IV



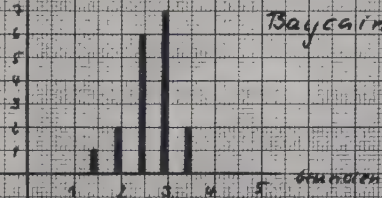
Scandicain 17



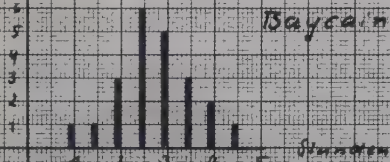
Baycain grün



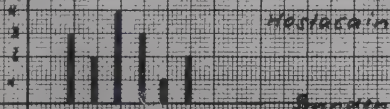
Baycain blau



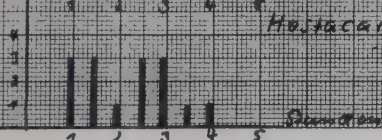
Baycain gelb



Hestacain Spezial



Hestacain M- Arterenal



Die Auswertung der Beeinflussung des Blutdruckes gibt ebenfalls interessante Hinweise. Da von der geringen injizierten Menge der eigentlichen anästhesierenden Lösung auf Grund der im ersten Teil zitierten Untersuchungsergebnisse verschiedener Autoren kein Einfluß auf den Blutdruck zu erwarten ist, werden die Werte für Scandicain "ohne" als Norm gewertet. Nur die bestimmt nicht gering zu wertenden psychischen Einflüsse auf den Blutdruck, wie sie durch die Angst vor der Behandlung und die Umgebung der Patienten gegeben sind, werden sich in den Werten niederschlagen. Von geringen Unterschieden abgesehen, zeigen die Werte des Hostacains-N-Arterenol, des Baycain "grün" und des Scandicain N keine Unterschiede im Vergleich zu Scandicain "ohne". Deutliche Unterschiede zeigen hingegen die Werte des Scandicain A, des Baycain "gelb", des Baycain "blau" und des Hostacain "Spezial" zum Scandicain "ohne". Der Abfall des diastolischen Druckes in der Hälfte der Fälle ist der deutliche Hinweis auf den Adrenalingehalt des Scandicain A. Die Adrenalinkonzentration ist jedoch so gering, daß es nicht zu einer Steigerung des systolischen Druckes kommt. Der systolische Druck weist im Vergleich mit den Werten des Scandicain "ohne" keine Unterschiede auf. Das Baycain "gelb" hingegen führt infolge seines weitaus größeren Adrenalingehaltes zu einem Abfall der diastolischen Werte und zu einem Anstieg der systolischen Werte. Der Anteil der Patienten, bei denen keine Änderung der systolischen oder diastolischen Werte auftrat, ist im Vergleich zu den anderen Lösungen am geringsten. Das Baycain "blau" nähert sich in seiner Wirkung mehr dem Scandicain A und dem Hostacain "Spezial", was verständlich ist, da der Anteil des Adrenalins im Baycain "blau" ungefähr gleich dem der genannten Lösungen ist.

Nun soll noch auf den Eintritt und die Dauer der Anästhesie im klinischen Betrieb eingegangen werden. Was den Eintritt der Anästhesie betrifft, so ist schon betont worden, daß die

Wirkung, d.h. Anästhesie der Schleimhaut, bei der terminalen Injektion unmittelbar nach bzw. schon während der Injektion eintritt. Die Verhältnisse bei der Leitungsanästhesie am Foramen mandibulare sind andere. Erstens muß hierbei ein starker Nervenstamm blockiert werden und zweitens muß das Anästheticum mitunter erst durch Diffusion den Nerven erreichen. Demgemäß ist der Anästhesieeintritt nicht nur von individuellen Unterschieden abhängig, sondern auch von der Entfernung des Depot zum Nerven. In den Untersuchungen wurde die Injektionstechnik, wie sie in Port-Euler H. (38) angegeben ist, angewendet. Der Anästhesieeintritt liegt bei allen Präparaten für die Leitungsanästhesie zwischen $1/2$ - 3 Minuten. Als Kriterium ist das Gefühlloswerden der Unterlippe der entsprechenden Seite gewertet worden. Selbstverständlich ist, daß dieser Zeitpunkt nicht gleichzusetzen ist mit dem Bestehen einer tiefen Anästhesie. Diese Frage konnte im Rahmen der Untersuchungsbedingungen nicht näher untersucht werden. Ebenso wie der Anästhesieeintritt, ist auch die Anästhesiedauer u.a. von den oben genannten Bedingungen abhängig. Die Anästhesiedauer wurde nach den Angaben der Patienten notiert und ist in der Arbeit der besseren Übersicht wegen ebenfalls graphisch dargestellt worden. Kritisch muß dazu von vornherein festgestellt werden, daß die Angaben der Patienten natürlich subjektiv gefärbt sind. Die starke Streuung der Werte ist teilweise also darauf zurückzuführen, ebenso natürlich auch auf die oben genannten lokalen Bedingungen und auf die sicherlich vorhandenen individuellen Unterschiede. Einen Mittelwert aus den erhaltenen Werten zu errechnen verbietet sich, denn ein Fall mit für das Präparat ungewöhnlich langer Wirkungs-dauer würde den Mittelwert zu stark entstellen. (z.B. 4 Stunden für Baycain "grün"). Selbst ein Mittelwert aus einer weitaus größeren Zahl von beobachteten Fällen ist für den Zahnarzt uninteressant, weil im Einzelfall der Wert stark vom Mittelwert abweichen kann.

Aus den dargestellten Werten ist nur zu entnehmen, daß die Präparate Scandicain A und Scandicain N wohl eine längere Wirkungsdauer haben als alle anderen Präparate. (ungefähr zwischen 2 1/2 - 4 1/2 Stunden). An nächster Stelle liegen Baycain "blau". (ungefähr zwischen 2 - 3 1/2 Stunden) Hostacain-Nr-Arterenol und Hostacain "Spezial" (ungefähr 1- 3 Stunden). Die kürzeste Wirkungsdauer haben Baycain "grün" und Scandicain "ohne" (ungefähr 1 - 2 1/2 Stunden).

Am Ende der klinischen Untersuchungen sollen die Ergebnisse nochmals zusammenfassend und kritisch betrachtet werden, soweit dies noch nicht geschehen ist. Die Wirkungstiefe, Anästhesiedauer und Anästhesieeintritt sind für alle Präparate als ausreichend zu betrachten. Die Tatsache, daß in einigen Fällen nachinjiziert werden mußte, ist nicht verwunderlich, denn in der Hälfte der Fälle wurden, wie erwähnt, sowohl blutreiche Eingriffe vorgenommen, die infolge der größeren Wundflächen und der stärkeren Blutung die Konzentration des anästhesierenden Mittels im Gewebe stark herabsetzen, als auch periodontitische Zähne entfernt. Die Schwierigkeit der Schmerzausschaltung bei der Extraktion periodontitischer Zähne ist schon seit je her ein Problem. Worauf im einzelnen die manchmal ausbleibende Anästhesie zurückzuführen ist, ist meines Wissens noch nicht endgültig geklärt. Axhausen G. (3) empfiehlt bei periodontitischen Zähnen die Injektion größerer Mengen des Anästheticums als bei normalen Extraktionen. Das ist einleuchtend, bedenkt man, daß die Unzulänglichkeit auf eine erhöhte Reizschwelle des Nervengewebes oder auf erschwerte Diffusion zurückzuführen ist, so wird eine größere Menge Anästhesielösung in jedem Falle zum Erfolg führen. Die Tatsache, daß von ca. 240 Patienten nur bei 5 Patienten die Entfernung periodontitischer Zähne erschwert wurde, spricht an sich schon für diese neuen Lokalanästhetica, zumal das Nachspritzen in allen Fällen eine schmerzlose Extraktion ermöglichte. Sieht man von diesen speziellen Fällen ab, so verteilen sich die übrigen nicht

ausreichenden Anästhesien ziemlich gleichmäßig auf alle Präparate. Daß das Scandicain "ohne" hierbei etwas schlechter abschneidet, ist auf das Fehlen eines gefäßkontrahierenden Zusatzes zurückzuführen. Die Tatsache erweist sich freilich als Vorteil für die Präparation vitaler Zähne, die für prothetische und konservierende Arbeiten notwendig ist. Der Einfluß eines gefäßkontrahierenden Präparates auf die vitale Pulpa ist sicherlich ungünstig. Guido Fischer (14) schreibt dazu: "Nach meinen experimentellen Studien wird der Blutumlauf nach Novocain-Suprarenin-Lösung für 30 Minuten unterbrochen, d. h. die Gefäße und Kapillaren der Pulpa entleeren sich, die Endothelwände fallen zusammen, der interstitielle Stoffwechsel ruht. Nach einiger Zeit tritt der Blutumlauf wieder ein, jetzt aber als Reaktion der Suprareninwirkung mit solcher Kraft und Stärke, daß die Gefäße und die Kapillaren ihn nicht immer aufzunehmen vermögen. Dazu kommt, daß mangels eigener Lymphbahnen der Abfluß aus der Pulpa begrenzt ist, es werden mithin an dem zartesten und für den Stoffwechsel wichtigsten Teil des Gefäßapparates in der Gegend der Odontoblasten die Kapillarschlingen platzen, Blut austreten lassen und durch Abgabe seröser Exsudate den interstitiellen Lymphraum überschwemmen. Es kommt zu Oedemen an der Peripherie, unter deren Einfluß auch die Odontoblasten erkranken können."

Diese Ausführungen sind eindeutig und die Forderung nach suprareninfreien Präparaten ist nicht übertrieben, da ja heute die Arbeitsweise mit hoch- und höchsttourigen Geräten eine weitere Belastung der Pulpa darstellt. Flaschentreher Mh. (15) hat über praktische Erfahrungen bei Präparationen an lebenden Zähnen unter Anästhesie mit Scandicain "ohne" berichtet. Nach seinem Bericht ist das Scandicain "ohne" hervorragend geeignet. Hier zeichnet sich also eine Indikation zur Anwendung des Scandicain "ohne" ab. Hingewiesen werden soll in diesem Zusammenhang auch auf das in letzter Zeit erprobte Vorgehen bei leichteren Entzündungserscheinungen und

Reizzuständen der Pulpa, Heilanästhesien mit Lokalanästhetica ohne gefäßkontrahierenden Zusatz durchzuführen. Diese Tatsache läßt die Vermutung zu, daß neben der guten anästhetischen Wirkung des Scandicain "ohne" eine gleichzeitige vorbeugende Maßnahme gegen pulpitische Zustände getroffen werden kann.

Was die allgemeine Verträglichkeit der Präparate betrifft, so muß hier das Hauptaugenmerk auf die objektiven Beobachtungen von Puls und Blutdruck gerichtet werden. Die subjektiven Beobachtungen durch die Patienten wiegen weit weniger schwer, sie können aber die objektiven Beobachtungen bestätigen. Die Tatsache, daß beim Baycain "gelb" immerhin 10 Patienten Beschwerden angeben, bestätigt die objektiven Beobachtungen, die weiter oben beschrieben worden sind. Bei allen anderen Präparaten werden zwar auch in einigen Fällen unangenehme Begleiterscheinungen angegeben; eine direkte Abhängigkeit von der Art des Mittels ist nicht feststellbar. Der inverse Blutdruckeffekt ist ausgeprägt feststellbar bei den Lösungen, die minimale Adrenalinmengen enthalten. Die Schlußfolgerung, daß sich daraus besonders häufig Zwischenfälle bei der Injektion ergeben, konnte nicht eindeutig beobachtet werden. Die Tatsache, daß in zwei Fällen beim Scandicain A eine leichte Ohnmacht beobachtet wurde, scheint dafür nicht beweisend. Die Hauptschuld aller Zwischenfälle, sie sind ja im allgemeinen nur leichter Art, ist sicher auf psychische Faktoren zurückzuführen, wie anders soll sonst eine Ohnmacht nach Injektion von 2 cm^3 der 3%igen Scandicain-Lösung erklärt werden. Trotzdem muß vor der leichtfertigen Injektion adrenalinhaltiger Mittel abgeraten werden, da die Untersuchungen zahlloser Autoren zumindest eine Mitschuld des Adrenalins bei Injektionszwischenfällen nicht ausschließen können und die vorliegende Untersuchung einen Einfluß auf Puls und Blutdruck zeigt. Wenn schon eine Injektion adrenalinhaltiger Lösungen notwendig ist, so sollte auf Empfehlung von Harnisch (23) die Technik des Aufpfropfens geübt werden.

Der Zusatz von Noradrenalin erweist sich als günstig, denn das Noradrenalin scheint den Blutdruck in der angewendeten Konzentration nicht zu beeinflussen, die Pulsfrequenz hingegen zu senken. Das Sinken der Pulsfrequenz ist eher ein Vorteil als ein Nachteil, denn bei ängstlichen Patienten ist sicherlich die Pulsfrequenz vor dem Eingriff in der zahnärztlichen Praxis erhöht. In diesem Zusammenhang sei auf eine Arbeit von McCarthy (36) verwiesen, der auf Grund seiner Untersuchungen zu dem Ergebnis kommt, daß die psychische Vorspannung zu einer Erhöhung des systolischen Wertes und Abfall des diastolischen Wertes führt, daß Adrenalin in einer Konzentration von 1 : 50 000 keine Änderung der Pulsfrequenz und des systolischen Blutdruckes verursacht, sondern lediglich der diastolische Wert etwas sinkt. McCarthy macht seine Versuche unter besonders gestalteten Versuchsbedingungen an jugendlichen Patienten (Studenten). Bei diesen Versuchen wurden die psychischen Einflüsse auf Grund besonderer Vorkehrungen möglichst gering gehalten. So wußten die Probanden genau, daß der Untersuchung keine zahnärztlichen Maßnahmen folgten. Bei unseren Patienten spielt die Tatsache der nachfolgenden Operation aber eine große Rolle, und die Angst vor der Spritze oder Zange beherrscht den Patienten. Besonders das Patientengut einer Klinik ist anfällig, da es sich häufig um Patienten handelt, die schon von vornherein betonen, daß sie keine Spritze vertragen. Die Erfahrungen der Klinik zeigen allerdings oft, daß die Angst unbegründet war. Schön F. (41) hat sich näher mit der Frage der psycho-physischen Reaktionslage des Patienten beschäftigt. Er betont, daß psychische Vorgänge und ihre Rückwirkungen auf die physischen Reaktionen nicht unterschätzt werden dürfen. Die Möglichkeit, durch Prämedikation eine günstige Ausgangslage zu schaffen, bietet sich an. Allerdings stellt die Prämedikation gewisse Anforderungen an den Arzt, denn sie sollte niemals Routine werden. G. Fischer (14) S. 68, F. Schön (41) und andere halten die beruhigende und Vertrauen einflößende Persönlichkeit des Arztes, gepaart mit untadeligem Können für ausreichend in der ambulanten Praxis und nur in besonders gelagerten Fällen wird eine Prämedikation notwendig sein.

2.) Vergleichende experimentelle Untersuchungen an Unterarmquaddeln.

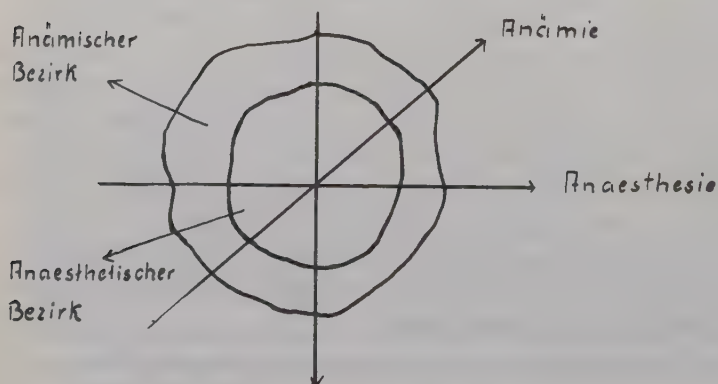
Die experimentellen Untersuchungen wurden an Quaddeln am menschlichen Unterarm und am Meerschweinchenrücken vorgenommen. Quaddeluntersuchungen zur Wertbestimmung von Lokalanästhetica sind so alt wie die Lokalanästhesie. Die Vorschriften zur Durchführung von Quaddelversuchen sind nicht einheitlich und fast jeder Untersucher gibt andere methodische Anweisungen. Bewährt hat sich eine von Harnisch (24) angewendete Methode der Quaddelversuche, die eine rasche Übersicht über Dauer und Ausdehnung der lokalanästhetischen Wirkung handelsüblicher Lösungen gibt. Die von mir durchgeführten Versuche wurden in der von Harnisch angegebenen Weise gemacht.

Auf der Innenseite des Unterarmes wird ein etwa 2-Markstück großer Hautbezirk entfettet. In diesem Bezirk erfolgt die intracutane Injektion von $0,2 \text{ cm}^3$ der zu untersuchenden Lösung. Die Kanüle soll mit der Spitze in der Cutis liegen, nicht im subcutanen Fettgewebe. Die Kanüle wird möglichst parallel zur Hautoberfläche eingeführt und nur soweit, bis der Kanülenschnitt bedeckt ist. Die Injektion erfolgt langsam (ca. 50 Sekunden). Zweckmäßig ist die Verwendung einer 1 cm^3 fassenden Recordspritze mit einer 16er kurzgeschliffenen Kanüle. Nach 5 - 10 Minuten gleicht sich die Quaddel der Oberfläche an und mit der Messung kann begonnen werden. Es handelt sich bei meiner Untersuchung um einen Vergleich von drei Präparaten in insgesamt 8 verschiedenen Kombinationen mit gefäßkontrahierenden Mitteln. Harnisch (24) empfiehlt die Durchführung der Quaddelversuche nur bei wenigen Versuchspersonen. Er schreibt dazu: "Die Durchführung der Quaddelversuche in großem Umfang wird durch die Tatsache erschwert, daß man sie an möglichst wenigen Versuchspersonen durchführen sollte, da man bei jedem Menschen andere Ergebnisse erhält. Es mag dies sowohl mit den jeweils verschiedenen Durchblutungsverhältnissen der Haut als auch mit der unterschiedlichen vegetativen Tonuslage zusammenhängen."

Gemäß dieser Empfehlung werden bei jeder Versuchsperson in mehrtägigen Abständen an entsprechender Stelle der

Innenseite des Unterarmes jeweils eine Quaddel gesetzt. An jeder Versuchsperson wurden alle acht Lösungen getestet. Nachdem in Vorversuchen sich herausstellte, daß die Injektion einer physiologischen Kochsalzlösung keinerlei Veränderungen an der Haut machte, wurde in den Hauptversuchen auf die Injektion einer Kochsalzlösung verzichtet. In dem Bestreben, in allen Versuchen einen möglichst gleichen Reiz zu setzen, wurde auf die in der Physiologie verwendeten Reizborsten nach Frey zurückgegriffen. Da es in unseren Untersuchungen darauf ankommt, zu beobachten, inwieweit die Schmerzpunkte des Hautorgans anästhesiert sind, wurde eine möglichst starke kurze Borste, die mit einer Spitze versehen wurde, für alle Versuche benutzt. Bei Belastungen, die über 10 g hinausgehen, biegt sich die Borste um und bleibt wirkungslos. Um ein möglichst genaues Ergebnis zu bekommen, wurden auch die Messungen an der Quaddel in immer der gleichen Weise durchgeführt. Auf die Haut wurde mit Tintenstift ein Ordinatekreuz eingezeichnet, dessen Schnittpunkt im Quaddelzentrum liegt. Die Messung erfolgte dann immer entlang der Achsen. Die Anämie wurde auf einer anderen Linie gemessen, da die Stiche zu einer leichten Hyperämie der betroffenen Hautstelle führen.

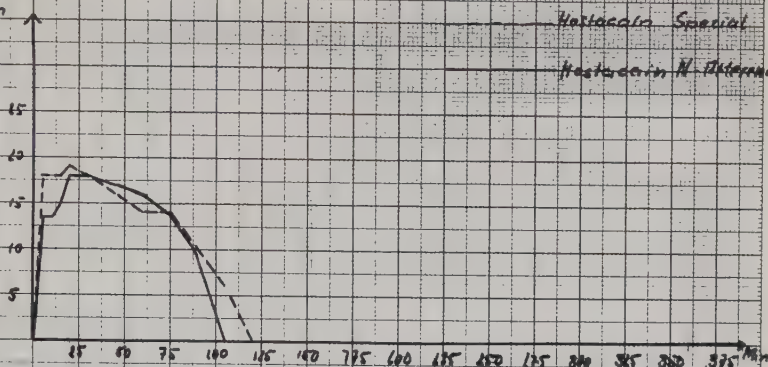
Eine Zeichnung soll das Vorgehen noch verdeutlichen.



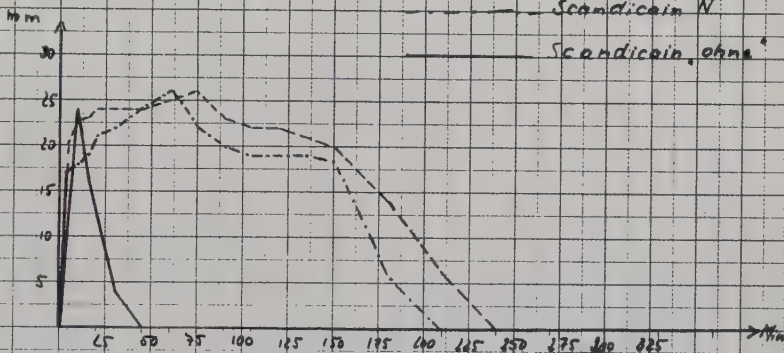
Pat. Nr. 1

Anaesthesie

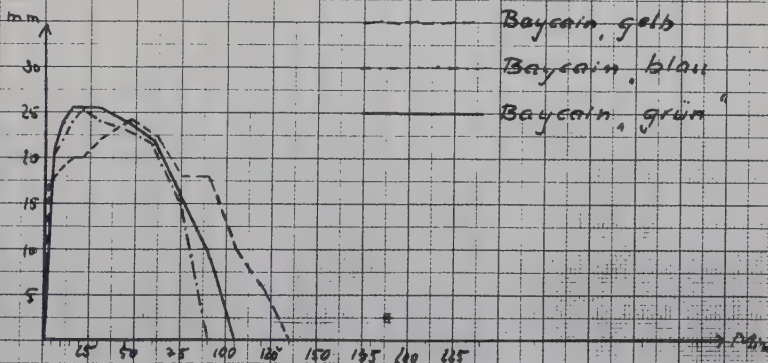
mm



mm

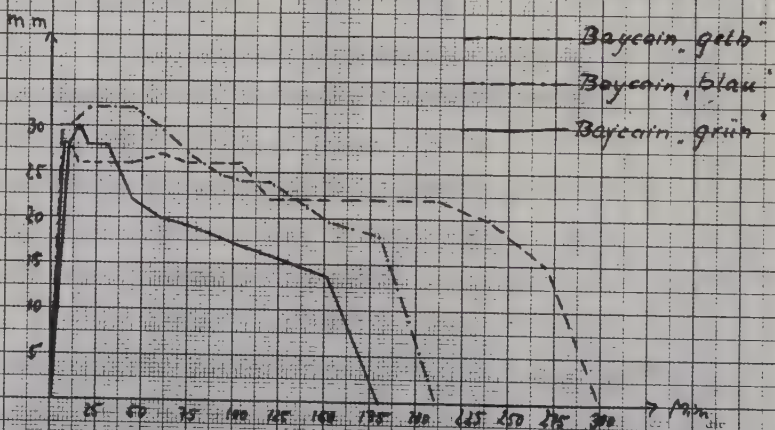
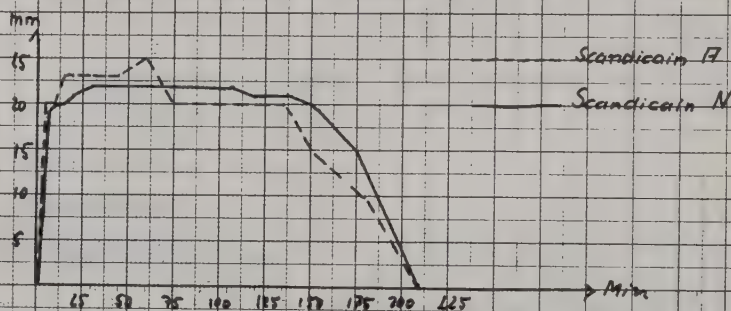
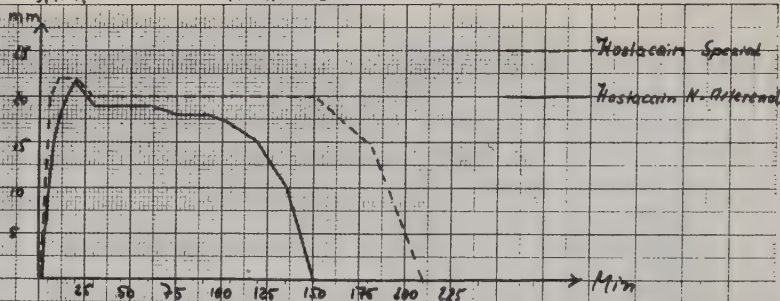


mm



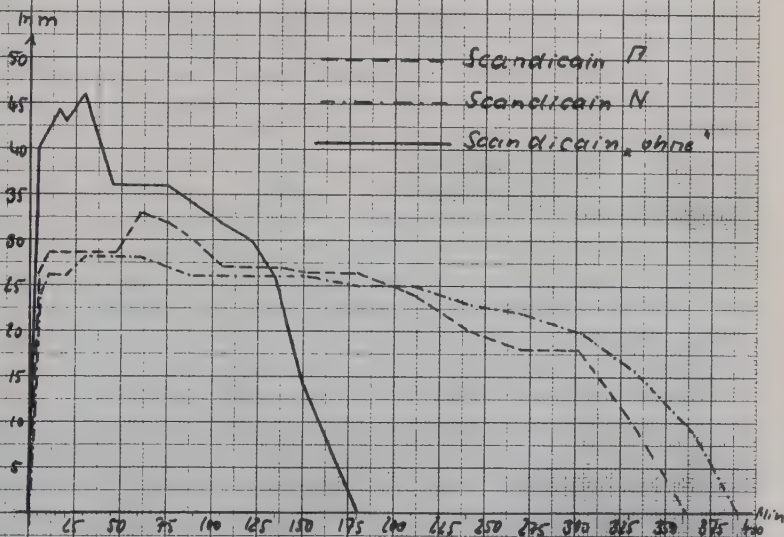
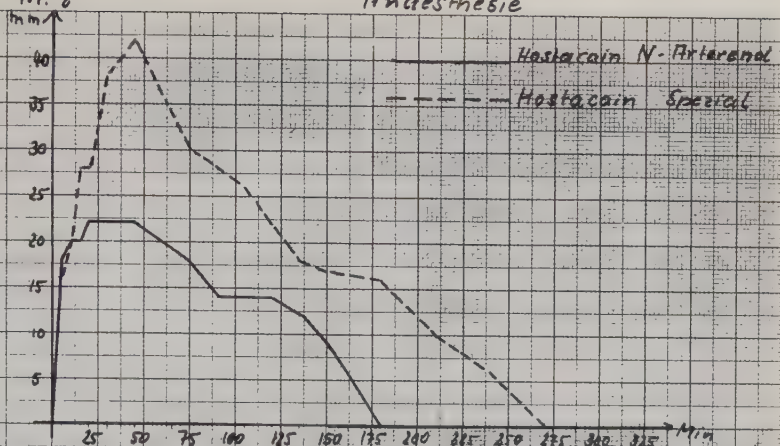
Pat. Nr. 1

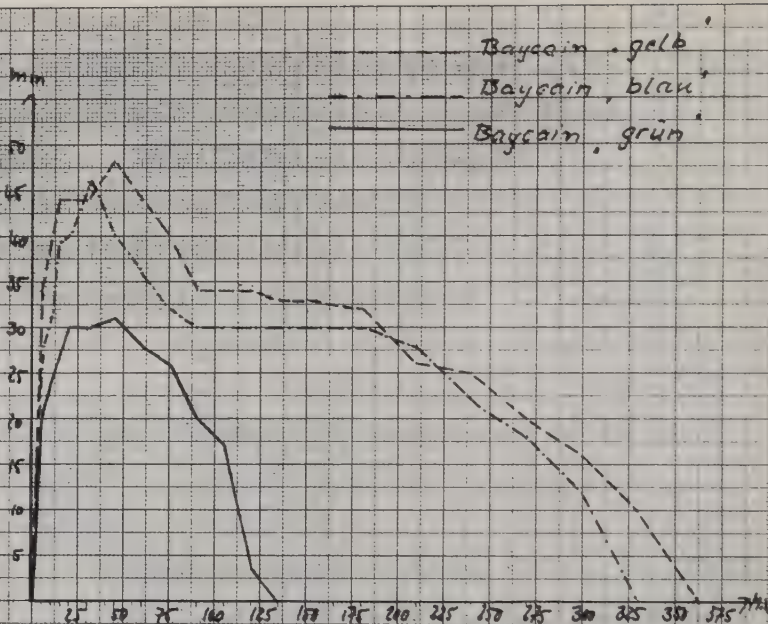
Anämie



Pat. Nr. 2

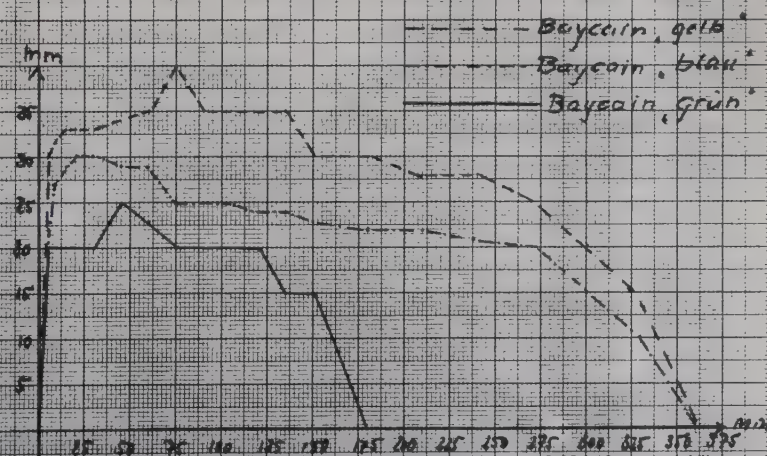
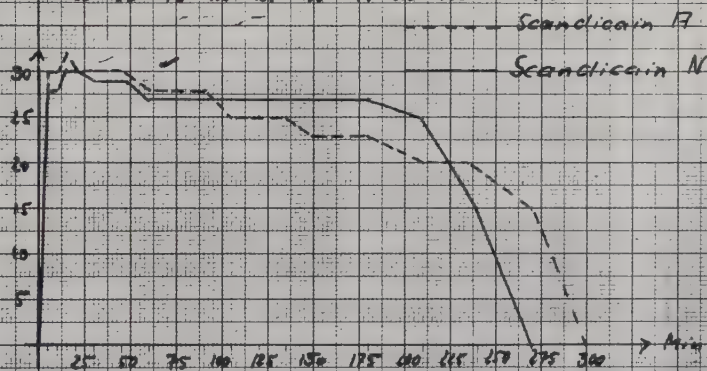
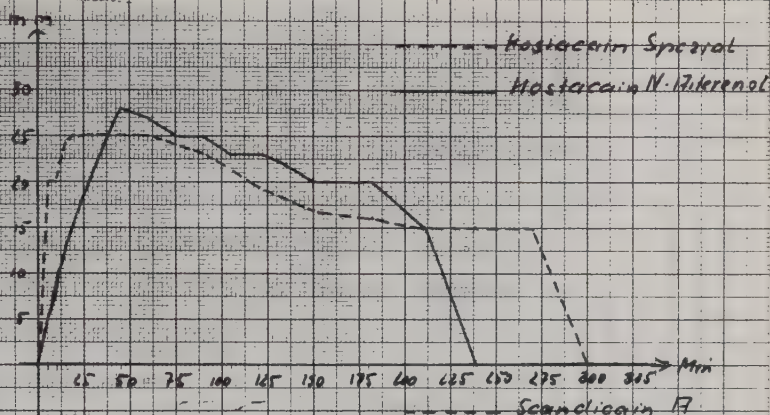
Anaesthesie





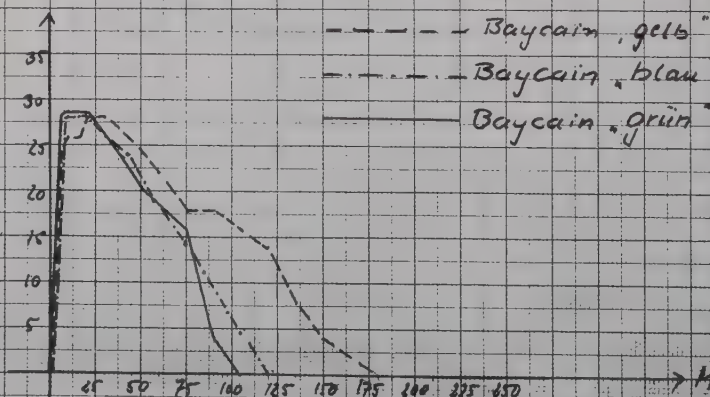
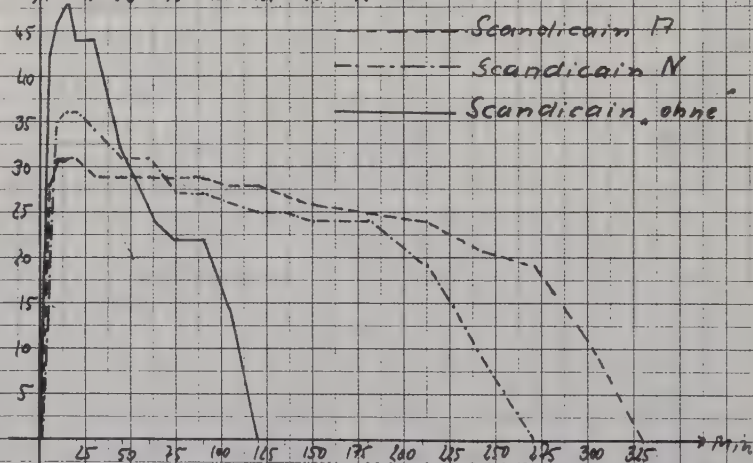
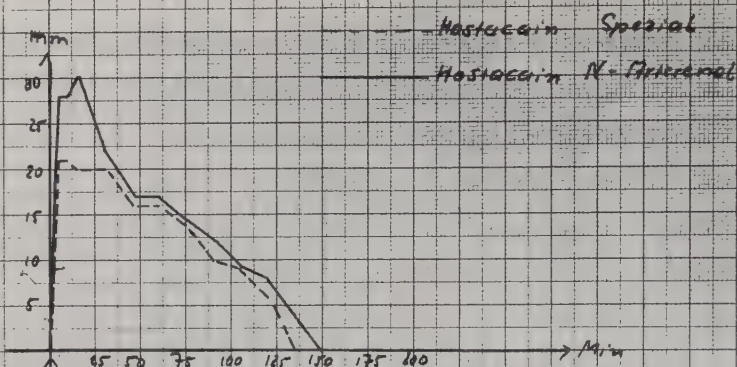
Pat. Nr. 1

Rhümie



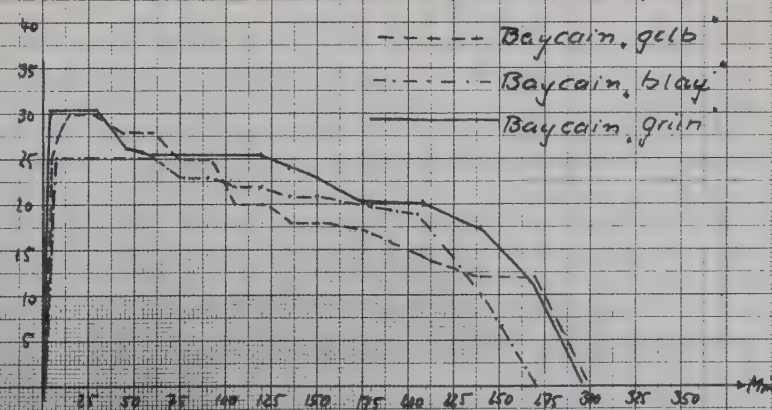
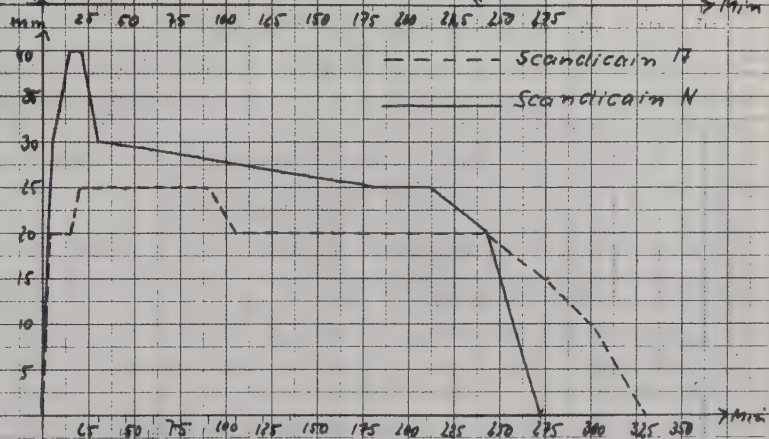
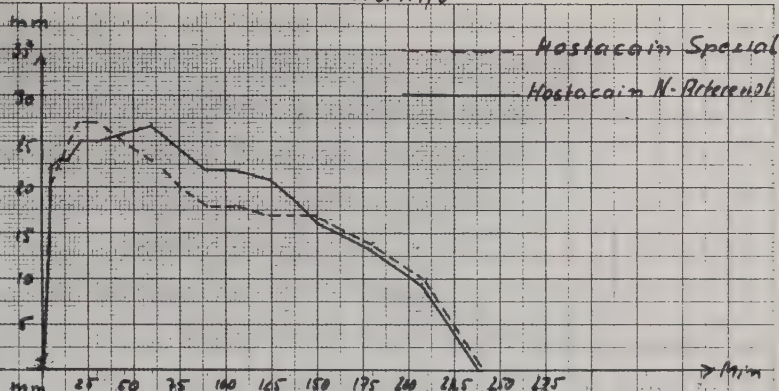
Pat. Nr. 3

Anaesthesie



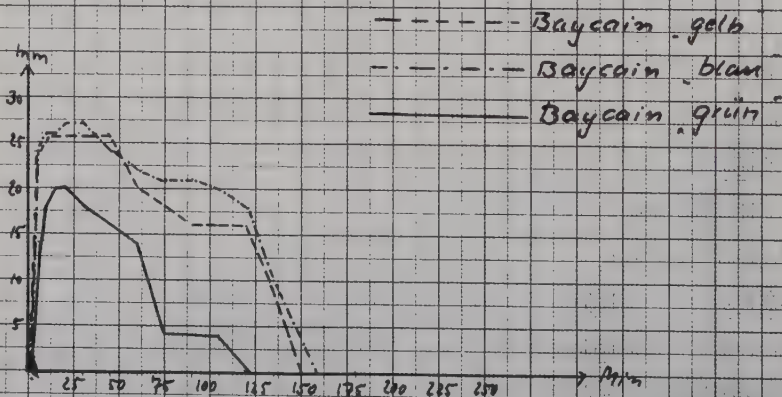
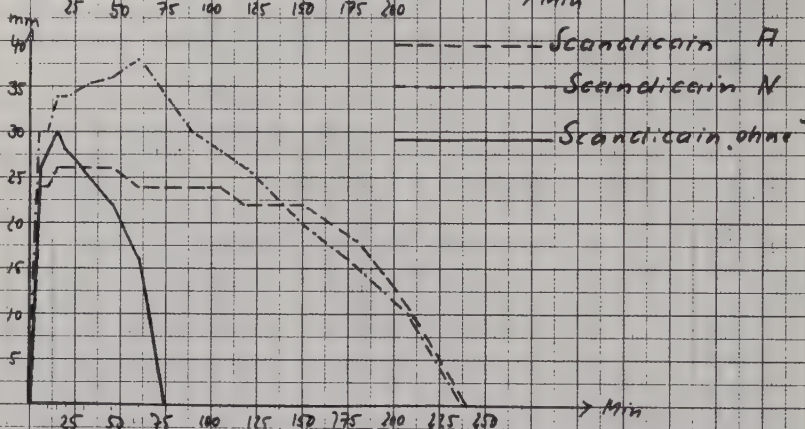
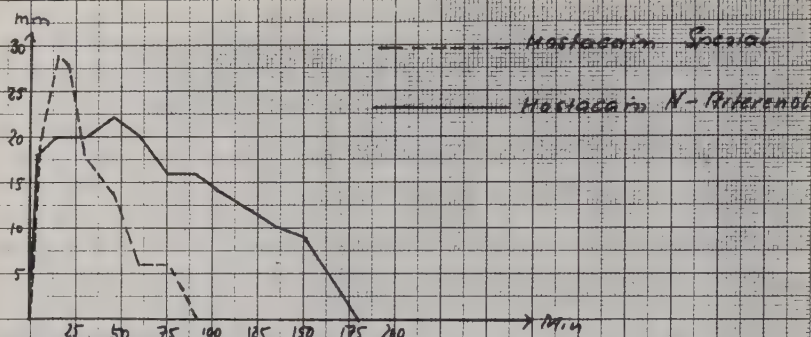
Pat. Nr. 3

Finämje



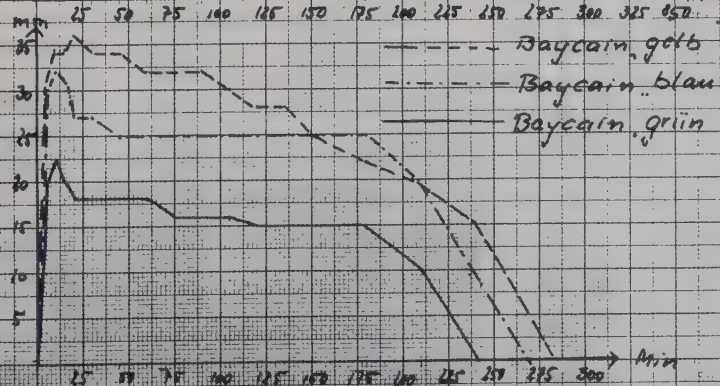
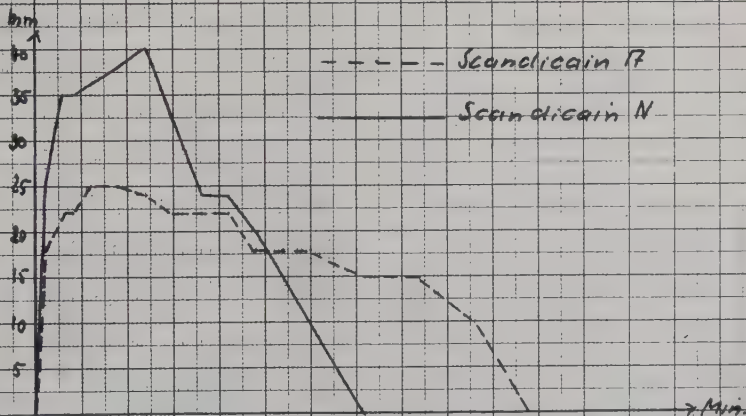
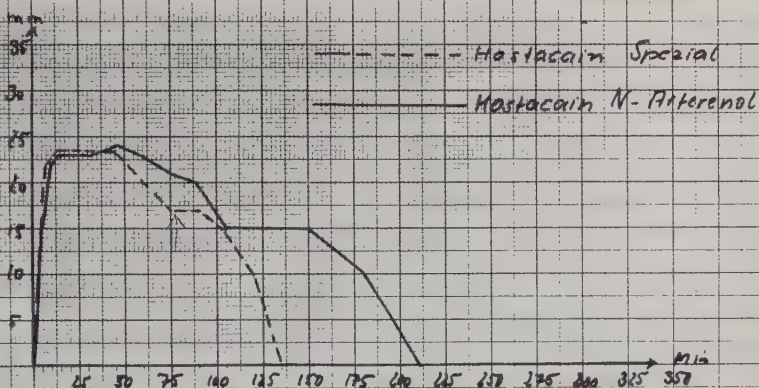
Pat. Nr. 4

Anaesthesia



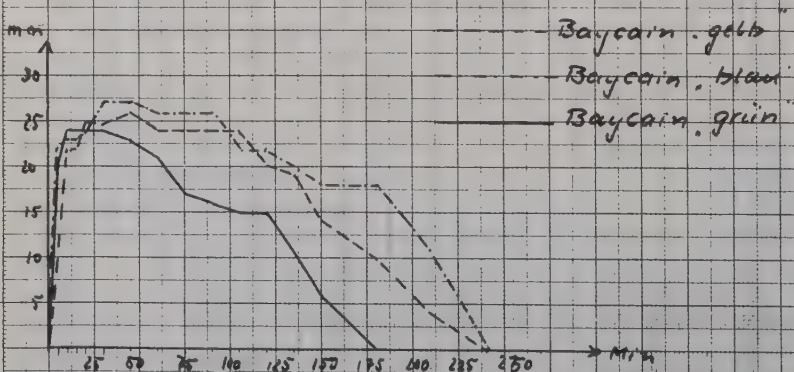
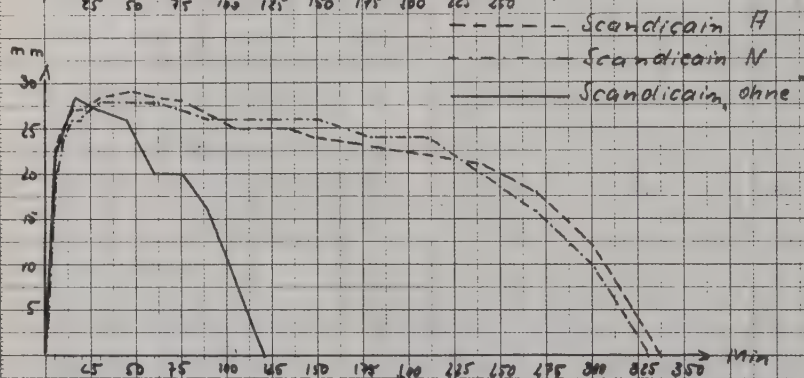
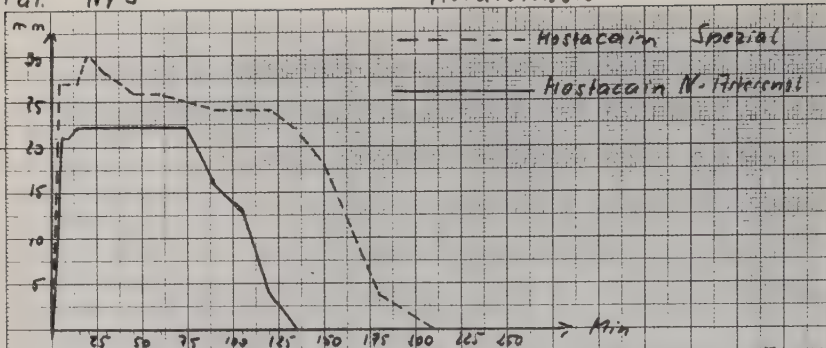
Pat Nr. 4

Änämie



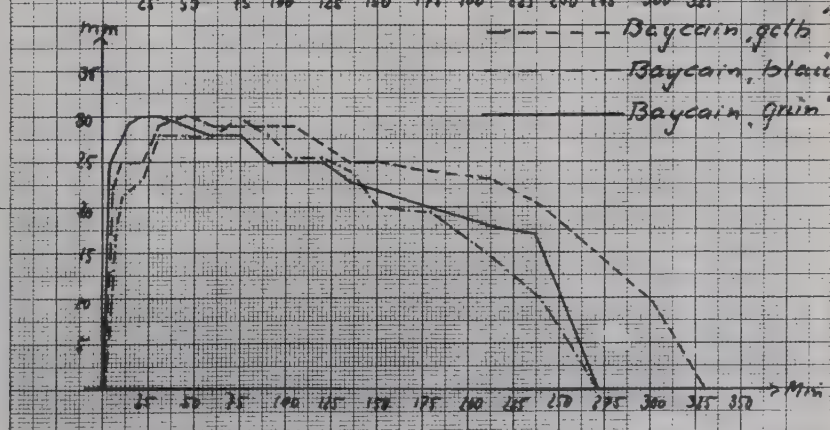
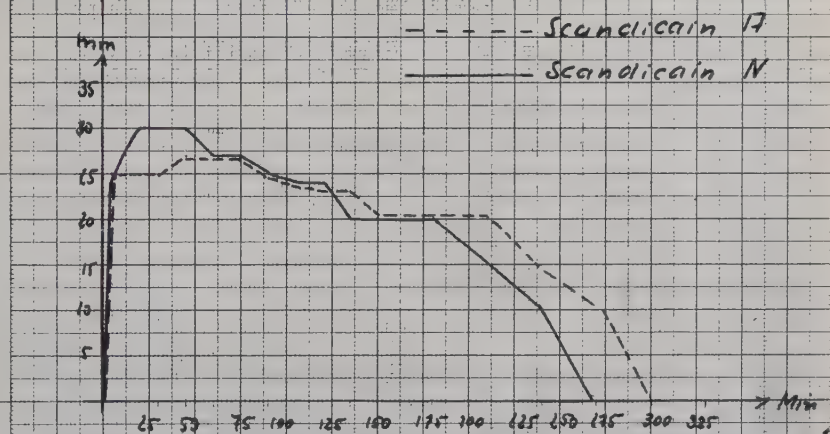
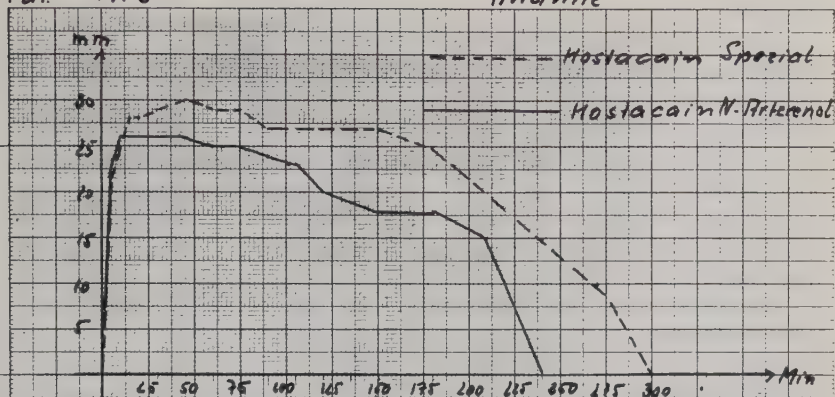
Pat. Nr 5

Anaesthesie



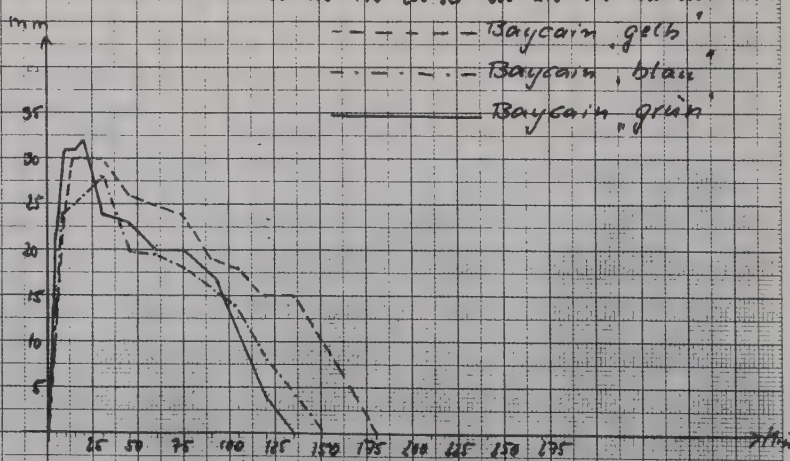
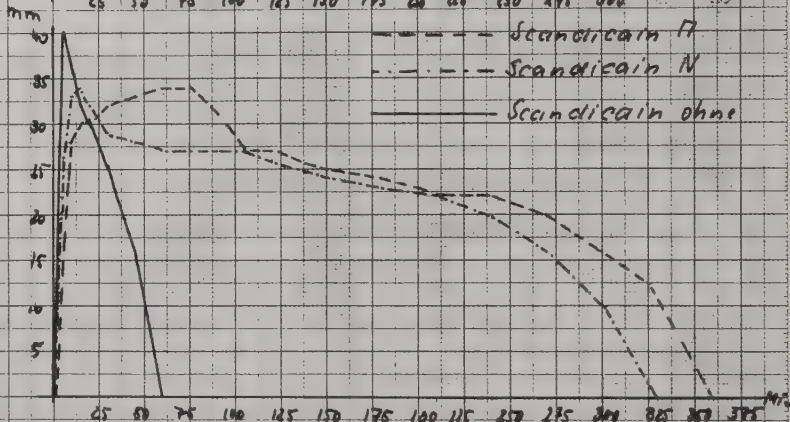
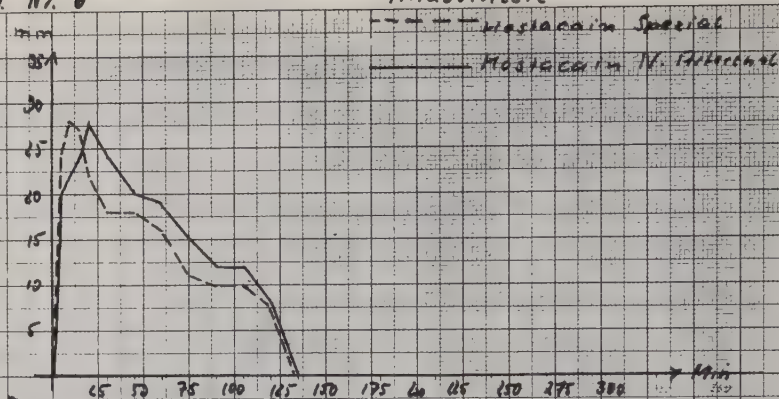
Pat. Nr. 5

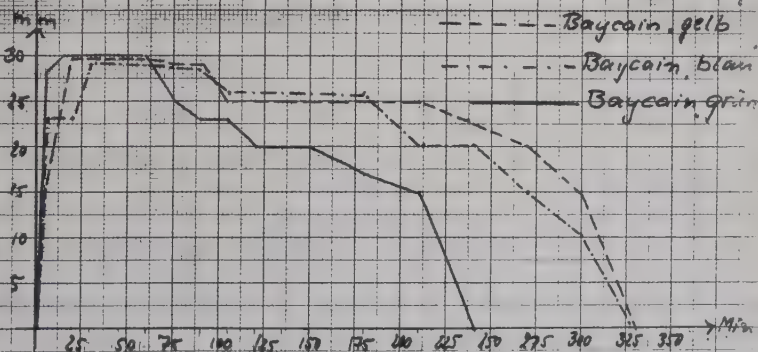
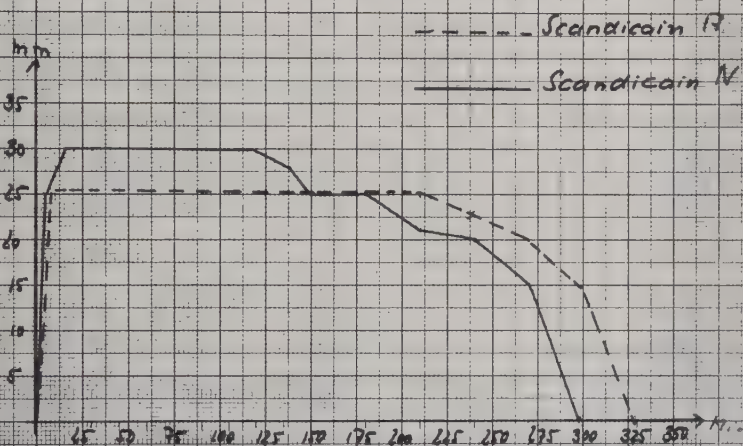
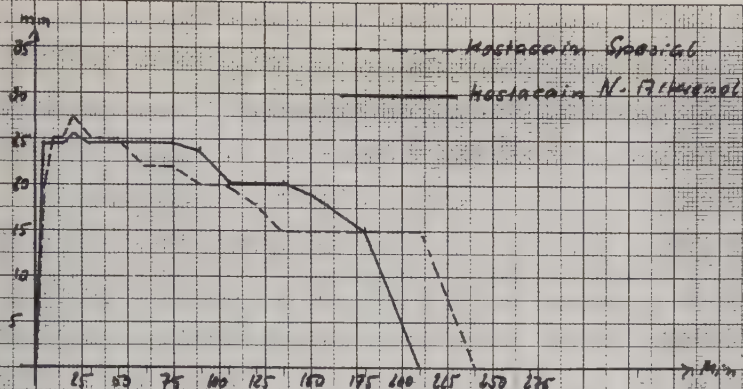
Anämie



Pat. N. 6

Anaesthesia





Gemessen wurde in folgenden Zeitabständen: alle 5 Minuten bis zur 20. Minute, dann alle 15 Minuten bis zur 150. Minute und dann alle 30 Minuten.

Um auch bei den Quaddelversuchen subjektive Einflüsse auf die Ergebnisse möglichst gering zu halten, wurde auch hier nach dem Verfahren des doppelten Blindversuches gearbeitet. Die Injektionsspritzen wurden von einer unbeteiligten Person aufgezogen.

Wie schon erwähnt, fallen die Ergebnisse bei allen Versuchspersonen etwas anders aus. Zuweilen sind die Unterschiede sogar beträchtlich. Deshalb sollen in dieser Arbeit alle Meßergebnisse dargestellt werden. Auf die Errechnung eines Mittelwertes wurde verzichtet, nur der Vergleich der Kurven einer Versuchsperson ergibt jeweils das richtige Bild.

Die Auswertung der Kurven bestätigt die klinische Beobachtung, daß die Scandicain-Präparate eine längere Wirkungsdauer haben als die anderen Präparate. Es fällt auf, daß sich die Anästhesiedauer von Scandicain A und Scandicain N untereinander nicht sehr wesentlich unterscheidet. Das Scandicain A wirkt in 4 von 6 Fällen etwas länger. In diesem Zusammenhang sei darauf hingewiesen, daß die Baycain-Präparate, obwohl alle 3 %-ig und mit einem höheren Zusatz gefäßkontrahierender Mittel versehen, bei weitem nicht die Wirkungsdauer der Scandicain-Präparate aufweisen. Ebenfalls muß auffallen, daß auch Hostacain in seinen Zusammensetzungen nicht an die Anästhesiedauer dieser Präparate heranreicht. In Ausbreitung und Dauer der Anästhesie gleichen sie eher den Baycain-Präparaten. Einen durchaus günstigen Eindruck macht das Scandicain 3 % "ohne". Ist es auch in fast allen Fällen von kürzerer Wirkungsdauer, so fällt doch seine den anderen Präparaten gleichwertige, ja oft überlegene Anästhesieausbreitung auf. Worauf die Unterschiede zurückzuführen sind, läßt sich nicht mit Sicherheit sagen. Wahrscheinlich ist die Entgiftungsgeschwindigkeit größer als die des Scandicains. Außerdem dürfte der anästhetische Effekt des Scandicains größer als der des Baycains und der des Hostacains sein. Daß das Baycain "gelb" trotz seiner hohen Adrenalinkonzentration keine dementsprechend hohe Wirkungsdauer und Ausbreitung besitzt, ist vielleicht auf die adrenolytische Fähigkeit des Baycains bzw. dessen Abbauprodukte zurückzuführen. Diese Fähigkeit wurde, wie bereits berichtet, von Wirth und Goßwald in vivo nachgewiesen.

Es wurde neben der Anästhesie auch die Ausbreitung und Dauer der Anämie zu messen versucht. Dazu muß gesagt werden, daß die erhaltenen Werte nicht mit der gleichen Sicherheit wie die der Anästhesie gefunden wurden. Ist die Anämie in ihrer Ausbreitung schon recht schwierig zu bestimmen, so sind doch die Unterschiede in ihrer Intensität nicht objektiv festzulegen. Es kann jedoch soviel gesagt werden, daß

die Anämie der Haut nach 5 - 10 Minuten deutlich erkennbar ist, und nach 30 - 60 Minuten sehr stark abbläßt. Lediglich das Baycain "gelb" zeigt immer eine deutlich stärkere Anämie, obgleich sie nicht wesentlich länger als bei den anderen Versuchspräparaten anhielt.

Anämische Bahnen, die die eigentliche anämische Zone weit überragten, zeigten sich nicht nur bei Präparaten mit Adrenalinzusatz, sondern wurden auch bei noradrenalinhaltigen Präparaten beobachtet. Zum Abschluß sei noch auf die Tatsache hingewiesen, daß bei Hostacain- und Baycainpräparaten die Anämie die Anästhesie überdauert, während beim Scandicain N und Scandicain A die Anästhesie die Anämie überdauert.

3.) Vergleichende experimentelle Untersuchungen an der Meerschweinchenquaddel.

Um eine weitere Vergleichsmöglichkeit zu erproben, wurden auch Quaddelversuche an Meerschweinchen durchgeführt. In Anleitung an die Methode, die Harnisch (24) angegeben hat, wurde in leichtveränderter Weise folgendermaßen vorgegangen: Zu beiden Seiten der Wirbelsäule wurde ein genügend großer Hautbezirk geschoren. Die Injektionstechnik ist dieselbe wie bei der Unterarmquaddel. In Vorversuchen wurde nun festgestellt, daß die Reizantwort auf Sondenstiche, das Quieken der Meerschweinchen, nicht mit Sicherheit auslösbar war. Es sei denn, es wurde außerordentlich stark gestochen. Diese Tatsache erschwert die Dosierung der Reize sehr. Wesentlich regelmäßiger und leichter auslösbar war der Hautreflex. Dieser Reflex (twitsch) wurde von Bülbring und Wajda (5) in ihren Quaddelversuchen schon erprobt. Er hat sich gut bewährt. Der Hautreflex wurde mit einer gleichgearteten Borste, wie sie weiter vorn beschrieben ist, ausgelöst. Da nun aber dieser Reflex nur auslösbar ist, wenn die Anästhesie völlig aufgehoben ist, wurden alle Lösungen auf $1/3$ ihrer handelsüblichen Konzentration verdünnt, um sichere Werte und eine vertretbare Beobachtungszeit zu erhalten. Injiziert wurde $0,1 \text{ cm}^3$. Die entstandene Quaddel wurde mit einem Tintenstift umzeichnet.

Für die Durchführung der Versuche wurden 16 Tiere (männlich und weiblich) benötigt. Die Tiere wurden in zwei Gruppen mit 8 Tieren eingeteilt. Während die eine Gruppe am Vormittag im Versuch ist, ist es die andere Gruppe am Nachmittag. Die Reihenfolge wechselt. Um unterschiedliche Reaktionsweisen bei den Tieren sofort zu erkennen, wurde auf einer Seite als Kontrolllösung physiologische Kochsalzlösung gespritzt. Auch hier wechselte die Reihenfolge, d. h. einmal wurde die Kochsalzlösung rechts der Wirbelsäule, das nächstmal links davon gespritzt. . Um auch hier die evtl. unterschiedliche Empfindlichkeit der Tiere zu berücksichtigen, wurde das Präparat für jedes Tier in jedem Ver-

sich gewechselt, d. h. daß innerhalb von 8 Versuchstagen bei jedem Tier alle 8 Lösungen untersucht wurden. Zwischen den Versuchen lagen Pausen von 2 - 3 Tagen. Nach 8 Versuchstagen lagen also von jedem Präparat 16 Ergebnisse vor. Aus diesen 16 Werten wurde ein Mittelwert für die Anästhesiedauer errechnet. Das Ende der Anästhesie wurde angenommen, wenn auf jeden der 6 Reize, die innerhalb der umschriebenen Quaddel an verschiedenen Stellen gesetzt wurden, der Hautreflex ausgelöst wurde.

Auch die Versuche an der Meerschweinchenquaddel wurden als Blindversuche durchgeführt. Es wurde hierbei so verfahren, daß zu Beginn der Versuche die Aufschrift der Ampullen von einer neutralen Person überklebt wurde und jedes Mittel mit einem Codebuchstaben versehen wurde. Erst am Ende der Untersuchungen wurde dem Untersucher die Verschlüsselung bekannt. Diese Tierversuche wurden am pharmakologischen Institut der Universität in Mainz durchgeführt, (Direktor: Prof. Dr. Kuschinsky).

Nachstehend die Versuchsergebnisse:

Scandicain A	Dauer in Minuten	Abweichung vom Mittelwert
Durchschnittliche	140	15
Anästhesiedauer	150	5
ca. 155 Minuten	140	15
	170	15
	190	35
Durchschnittliche	130	25
Abweichung vom Mittel-	140	15
wert	190	35
ca. 16 Minuten	150	5
	140	15
	140	15
	140	15
	160	5
	150	5
	170	15
	180	25
	2480	260

Scandicain N

Durchschnittliche	180	30
Anästhesiedauer	110	40
ca. 150 Minuten	110	40
	160	10
	170	20
Durchschnittliche	150	0
Abweichung vom Mittel-	160	10
wert	160	10
ca. 14 Minuten	130	20
	150	0
	150	0
	140	10
	160	10
	160	10
	150	0
	170	20
	2410	230

Scandicain "ohne"	Dauer in Minuten	Abweichung vom Mittelwert
Durchschnittliche	100	8
Anästhesiedauer	60	32
ca. 92 Minuten	80	12
	90	2
	80	12
Durchschnittliche	80	12
Abweichung vom	90	2
Mittelwert	90	2
ca. 10 Minuten	100	8
	100	8
	80	12
	80	12
	100	8
	90	2
	70	22
	90	2
	<u>1480</u>	<u>156</u>

Baycain "blau"

Durchschnittliche	90	34
Anästhesiedauer	110	14
ca. 124 Minuten	70	54
	130	6
	140	16
	120	4
	130	6
	170	46
Durchschnittliche	150	26
Abweichung vom	130	6
Mittelwert	130	6
ca. 16 Minuten	120	4
	130	6
	140	16
	110	14
	<u>120</u>	<u>4</u>
	1990	262

Baycain "gelb"	Dauer in Minuten	Abweichung vom Mittelwert
Durchschnittliche	160	20
Anästhesiedauer	140	0
ca. 140 Minuten	150	10
	130	10
	110	30
Durchschnittliche	130	10
Abweichung vom	140	0
Mittelwert	150	10
ca. 15 Minuten	180	40
	150	10
	160	20
	150	10
	110	30
	130	10
	130	10
	<u>120</u>	<u>20</u>
	2240	240

Baycain "grün"

Durchschnittliche	110	9
Anästhesiedauer	90	29
ca 119 Minuten	140	21
	160	41
	90	29
Durchschnittliche	80	39
Abweichung vom	120	1
Mittelwert	120	1
ca. 17 Minuten	140	21
	130	11
	120	1
	120	1
	140	21
	140	21
	110	9
	<u>100</u>	<u>19</u>
	1910	274

Hostacain N-Arterenol	Dauer in Minuten	Abweichung vom Mittelwert
Durchschnittliche	120	1
Anästhesiedauer	110	11
ca. 121 Minuten	90	31
	130	9
	100	21
Durchschnittliche	120	1
Abweichung vom	150	29
Mittelwert	100	21
ca. 15 Minuten	130	9
	160	39
	120	1
	120	1
	110	11
	130	9
	100	21
	<u>150</u>	<u>29</u>
	1940	244

Hostacain "Spezial"

Durchschnittliche	130	2
Anästhesiedauer	110	18
ca. 128 Minuten	130	2
	140	12
	140	12
Durchschnittliche	110	18
Abweichung vom	140	12
Mittelwert	130	2
ca. 15 Minuten	150	22
	130	2
	90	38
	100	28
	140	12
	150	22
	110	18
	<u>150</u>	<u>22</u>
	2050	242

Die Werte für die Anästhesiedauer der Lösungen an der Meerschweinchenquaddel gemessen geben ebenso wie die Werte der Unterarmquaddeln nur relative Werte und verschaffen einen Überblick. Die gefundenen Werte zeigen auch hier wieder die im Verhältnis zu den anderen Präparaten lange Wirkungsdauer des Scandicain A und Scandicain N. Das Baycain "gelb" schneidet, was die Anästhesiedauer betrifft, ebenfalls noch recht gut ab. Das Scandicain "ohne" zeigt auch hier erwartungsgemäß die kürzeste Anästhesiedauer. Die übrigen Präparate liegen in ihrer Wirkungsdauer eng beieinander.

Zusammenfassung:

Einleitend wird auf die große Bedeutung der Lokalanästhesie in der allgemeinen zahnärztlichen Praxis verwiesen.

Adrenalin und Noradrenalin haben als Vasokonstringentien in der Lokalanästhesie einen festen Platz. Auf Grund seiner pharmakologischen Eigenschaften scheint das Noradrenalin dem Adrenalin als Zusatz zu lokalanästhetischen Lösungen in der Zahnheilkunde überlegen zu sein. Es gibt jedoch noch keinen vollwertigen Ersatz für das Adrenalin, wenn eine stärkere Anämie des Operationsfeldes gewünscht wird.

Die zur vergleichenden Untersuchung vorliegenden Mittel gehören der Gruppe der Lokalanästhetica an, die eine Anilidbindung aufweisen.

Die Ergebnisse der klinischen Untersuchung ergaben, daß der Anästhesieeintritt für alle Präparate ungefähr gleich ist. Bei terminaler Injektion ist mit der Anästhesie der Schleimhaut unmittelbar danach zu rechnen. Der Eintritt der Leitungsanästhesie des Nervus mandibularis liegt zwischen 1 - 3 Minuten. Die Anästhesiedauer wurde nur bei der Leitungsanästhesie des Nervus mandibularis bestimmt. Die Werte weisen eine erhebliche Streuung auf. Die Scandicainpräparate haben eine auffallend lange Anästhesiedauer, die sogar das Baycain "gelb" übertrifft, obwohl dies höherprozentig ist und einen höheren Adrenalingehalt aufweist. Betont werden muß jedoch, daß bei den durchgeführten Eingriffen alle Präparate eine ausgezeichnete Anästhesie verursachten und untereinander keine Unterschiede - die Anästhesie betreffend - erkennen ließen. Die Aufzeichnung der Puls- und Blutdruckwerte machte deutlich, daß das Problem der Lokalanästhesie heute eine Frage des schonenden Zusatzes der Vasokonstringentien ist. Die Abhängigkeit der Werte von diesen Zusätzen ist eindeutig. Ein Unterschied, der sich auf die eigentlichen Anästhetica bezieht, wurde nicht beobachtet. In diesem Zu-

sammenhang ist wohl auch die Tatsache zu sehen, daß die allgemeine Verträglichkeit der Anästhesielösungen nur durch hohen Adrenalingehalt eindeutig herabgesetzt wird.

Die im experimentellen Teil durchgeführten Quaddelversuche am menschlichen Unterarm und an der Meerschweinchenquaddel ermittelten Ergebnisse können nur relativ gewertet werden, denn die Unterschiede zwischen Mundschleimhaut und Cutis sind beträchtlich. Unter diesem Vorbehalt gesehen, werden die klinischen Ergebnisse durch die Quaddelversuche bestätigt.

Aus dem Blickwinkel der zahnärztlichen Praxis betrachtet, ergibt sich aus den Untersuchungen folgende Empfehlung für die Anwendung der genannten Mittel. Die gute anästhetische Wirkung aller genannten Ampullenlösungen ist so gut, daß mit kleinen Mengen zu injizierender Lösung für normale Zahnextraktionen und kleinere Eingriffe am Zahnfleisch auszukommen ist. Eine stärkere Beeinträchtigung des Wohlbefindens der Patienten ist auf Grund der Injektionslösung nicht zu befürchten. Bei überempfindlichen und nervösen Patienten, sowie Patienten mit Herz- und Kreislaufkrankheiten sollten jedoch Präparate mit Noradrenalinzusätzen bevorzugt Anwendung finden. Das Sinken der Pulsfrequenz wird sicherlich als angenehm empfunden, zumal die Frequenz während der Behandlung aus psychischen Gründen ohnehin erhöht ist. Die Blutdruckwerte werden durch den Noradrenalinzusatz nicht beeinflußt. Wie die Untersuchungen zeigen, verursacht das Scandicain "A" und das Scandicain "N" eine langanhaltende Anästhesie, obwohl die Konzentration der Ampullenlösung geringer als die der anderen Präparate ist. Demzufolge sollten die beiden genannten Mittel längerdauernden Eingriffen vorbehalten bleiben. Ist eine längeranhaltende Lokalanästhesie nicht erforderlich, sollte man auf Präparate mit kürzerer Anästhesiedauer zurückgreifen. Solche Präparate sind das Hostacain-N-Arterenol, das Hostacain "Spezial", das Baycain "blau" und das Baycain "grün". Das Baycain "gelb" ist auf

Grund seiner hohen Adrenalin-konzentration nur bei Eingriffen indiziert, die eine möglichst große Blutleere des Operationsfeldes erfordern. Unter diesem Aspekt kommt für das Präparat nur die Anwendung bei der terminalen Anästhesie infrage. Als Hauptanwendungsgebiet für das Scandicain "ohne" kann die Anästhesie vitalzuerhaltender Zähne in der prothetischen und konservierenden Zahnheilkunde empfohlen werden.

Literaturverzeichnis

- (1) Adler P. u. Kocsar L. Anästhesist. 7.5. 129/130 1958
- (2) Andreas M. Deutsche Stomatologie
8.2., 70/75 1958
- (3) Axhausen G. Deutsche Zahn-, Mund- und Kieferheilkunde 5.8., 520/522, 1938
- (4) Bauer H. J. Das deutsche Zahnärzteblatt
10, 20, 781/783, 1956
- (5) Bülbring E. u. Wajda J. J. Pharmakol. experi. Therap.
85 78-84 1945
- (6) Benton E., de la Rosa,
Monteros J., Rivera N. Zahnärztliche Welt-Reform,
62, 23, 769/774, 1961
- (7) Braun M. zitiert nach O. Gros "Die
Lokalanästhesie und die Lokal-
anästhetica" S. 455
Handbuch der normalen und patho-
logischen Physiologie
Bd. IX. Berlin J. Springer-
Verlag 1929
- (8) Dhuner K.G., Oljelund O.
und Aagesen G. Acta chirurgica Scandinavica.
112, 5, 351 - 358 1956
- (9) Esch P. Archiv für experimentelle Patho-
logie u. Pharmakologie
64, 1/2, 84/104, 1911
- (10) Ekenstam Baf., Egner B.
u. Ulfendahl H.R.,
Dhuner K.G. u. Oljelund O. British Journal of Anaesthesia
XXVIII., 11, 503/506 1956
- (11) Eichholtz F. zitiert nach Andreas M.(2) S. 72
- (12) Euler H. und Lilje-
strand W. zitiert nach Möller K.O.(35)S.357
- (13) Feldmann G. und A. Nor-
denram Svensk Tandläkare Tidskrift
1959, 11, 532-545
- (14) Fischer G. Die örtliche Betäubung in der
Zahnheilkunde.
X.Aufl. Leipzig J. Ambrosius
Barth 1955, S. 111/112
- (15) Flaschentreher M.H Zahnärztliche Welt/Reform
60, 20, 626/627 1959
- (16) Ganschow H. Lokalanästhetische Wirkungen
der Acetanilidreihe
Hamburg 1960 (Dissertation)
- (17) Gärtner F. Deutsche zahnärztliche Zeit-
schrift, 10,15, 1053/1054, 1955

- | | | |
|--|--|------|
| (18) Griesser G. | Deutsche med. Wochenschrift
82, 49, 2071/2073 | 1957 |
| (19) Gustloff Th. | Das deutsche Zahnärzteblatt
IX., 2, 42/43 | 1955 |
| (20) Harnisch H. | Deutsche zahnärztliche Zeitschrift
7, 7, 380/384 | 1952 |
| (21) Harnisch H. und
Hattemer H. J. | Deutsche zahnärztliche Zeitschrift
6, 6, 293/300 | 1951 |
| (22) Harnisch H. | Deutsche zahnärztliche Zeitschrift
7, 15, 859/867 | 1952 |
| (23) Harnisch H. | Zahnärztliche Welt/Reform
61, 18, 579/580 | 1960 |
| (24) Harnisch H.
u. Mössinger | Zahnärztliche Rundschau
62, 10, 256, 261 | 1953 |
| (25) Hattemer H. J. | Österreichische Zeitschrift
für Stomatologie
51, 2, 80/85 | 1954 |
| (26) Haunfelder D.
u. Ködel G. | Das deutsche Zahnärzteblatt
XV., 12, 341/343 | 1961 |
| (27) Herrmann M. | Zahnärztliche Reform
56, 15/16, 287/292 | 1955 |
| (28) Herrmann M. | Deutsche zahnärztliche Wochenschrift
36, 11, 252/258 | 1933 |
| (29) Herrmann M. | Zahnärztliche Rundschau
60, 15/16, 298/300 | 1951 |
| (30) Herfert O. | Hausmitteilung der Firma
Woelm aus der zahnärztlich-
chirurgischen Abteilung der
Universitäts-Klinik und Poli-
klinik für Zahn-, Mund- und
Kieferkrankheiten, Rostock | |
| (31) Holler W. | Deutsche zahnärztliche Zeitschrift
7, 20, 1198/1204 | 1952 |
| (32) Kondritz H. | Deutsche zahnärztliche Zeitschrift
11, 2, 94 | 1956 |
| (33) Kocsar L. und
Adler P. | Anästhesist
7, 11, 323/333 | 1958 |
| (34) Landois L. und
Rosemann H. U. | zitiert nach Andreas M.
(2), S. 73 | |
| (35) Möller K. O. | Pharmakologie
II. Aufl. Basel, Verlag
Benno Schwabe | 1953 |

- | | | |
|----------------------------------|---|------|
| (36) McCarthy F. M. | Journal of Dental Research
36, 1, 132/141, | 1957 |
| (37) Mayer G. J.
Wolfangel D. | Zahnärztliche Welt/Reform
58, 16, 445/446, | 1957 |
| (38) Port G. - Euler H. | Lehrbuch der Zahnheilkunde
6. Aufl. München
J. F. Bergmann Verlag
S. 383 | 1951 |
| (39) Steinhäuser E. | Schweizerische Monatsschrift
für Zahnheilkunde
72, 6, 503/509 | 1962 |
| (40) Schön F. | Das Deutsche Zahnärzteblatt
XV., 4, 106/108 | 1961 |
| (41) Schön F. | Das deutsche Zahnärzteblatt
XIII., 7, 211/218, | 1959 |
| (42) Schaumann F. | zitiert nach Harnisch (20) S.383 | |
| (43) Schwarzkopf H. | Zahnärztliche Praxis
IX., 17, 195 | 1958 |
| (44) Ther L. und
Harnisch H. | Klinische Wochenschrift
31, 35/36, 850/852, | 1953 |
| (45) Tschamer H. | Österreichische Zeitschrift
für Stomatologie
53, 1, 25/42, | 1956 |
| (46) Tracksdorf H. | Deutsche zahnärztliche Zeit-
schrift,
10, 22, 14, 94 | 1955 |
| (47) Ulfendahl H. R. | Acta Anaesthesiologica Scandi-
navica
1, 81/86 | 1957 |
| (48) Wirth W.
Gößwaldt R. | Deutsche zahnärztliche Zeit-
schrift,
15, 18, 12, 71/1280 | 1960 |
| (49) Wood F. S.
McMahon A. | Anaesthesist
1, 4, 119/126 | 1952 |

Es ist mir ein angenehmes Bedürfnis, an dieser Stelle Herrn Professor Dr. Dr. J. H a y m für die Überlassung des Themas und die mir allzeit gewährte Unterstützung herzlich zu danken.

Besonderen Dank schulde ich Herrn Professor Dr. Dr. M. Herrmann für die Übernahme des Correferats und ebenso Herrn Professor Dr. Kuschinsky für die Erlaubnis, daß ich in seinem Institut experimentell arbeiten durfte.

Lebenslauf.

Ich, Eckhard Gielisch, wurde am 7. 1. 1938 als Sohn des Prokuristen Max Gielisch und seiner Ehefrau Johanna geb. Schmitz in Frankfurt/Oder geboren. Von 1944 - 1952 besuchte ich die Grundschule in Frankfurt/Oder und dann von 1952 - 1956 die Oberschule in Frankfurt/Oder. Dort legte ich im Juli 1956 die Reifeprüfung ab und ließ mich im Wintersemester 1956 als Studierender der Zahnheilkunde an der Universität in Greifswald immatrikulieren. Zum Wintersemester 1958/59 wechselte ich an die Universität Mainz. Hier legte ich im Oktober 1959 mein Physikum und am 20. 8. 1962 das Staatsexamen ab.

